

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/010184

International filing date: 02 June 2005 (02.06.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2005-099815  
Filing date: 30 March 2005 (30.03.2005)

Date of receipt at the International Bureau: 14 July 2005 (14.07.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2 0 0 5 年 3 月 3 0 日

出 願 番 号  
Application Number: 特 願 2 0 0 5 - 0 9 9 8 1 5

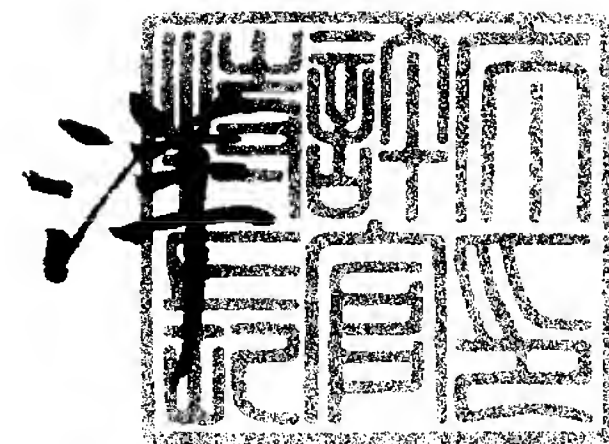
パリ条約による外国への出願  
に用いる優先権の主張の基礎  
となる出願の国コードと出願  
番号  
J P 2 0 0 5 - 0 9 9 8 1 5  
The country code and number  
of your priority application,  
to be used for filing abroad  
under the Paris Convention, is

出 願 人  
Applicant(s): アステラス製薬株式会社

2 0 0 5 年 6 月 2 9 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



【書類名】

【整理番号】

【提出日】

【あて先】

【国際特許分類】

【発明者】

【住所又は居所】

【氏名】

【発明者】

【住所又は居所】

【氏名】

【発明者】

【住所又は居所】

【氏名】

【発明者】

【住所又は居所】

【氏名】

【発明者】

【住所又は居所】

【氏名】

【発明者】

【住所又は居所】

【氏名】

【特許出願人】

【識別番号】

【氏名又は名称】

【代理人】

【識別番号】

【弁理士】

【氏名又は名称】

【電話番号】

【選任した代理人】

【識別番号】

【弁理士】

【氏名又は名称】

【選任した代理人】

【識別番号】

【弁理士】

【氏名又は名称】

【手数料の表示】

【予納台帳番号】

【納付金額】

【提出物件の目録】

【物件名】

特許願  
0000003504  
平成17年 3月30日  
特許庁長官 殿  
C07C235/02  
C07C235/04  
C07C277/62  
  
茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内  
平野 祐明  
  
茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内  
河南 英次  
  
茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内  
木野山 功  
  
茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内  
松本 俊一郎  
  
茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内  
大貫 圭  
  
茨城県高萩市大字赤浜字松久保 1 6 0－2 山之内製薬株式会  
社内  
小櫃 和義  
  
茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内  
草山 俊之  
  
山之内製薬株式会社  
  
100098501  
森田 拓  
03-3244-3371  
  
100109357  
矢野 恵美子  
  
100117846  
鈴木 ▲頼▼子  
  
005348  
16,000円  
  
特許請求の範囲 1

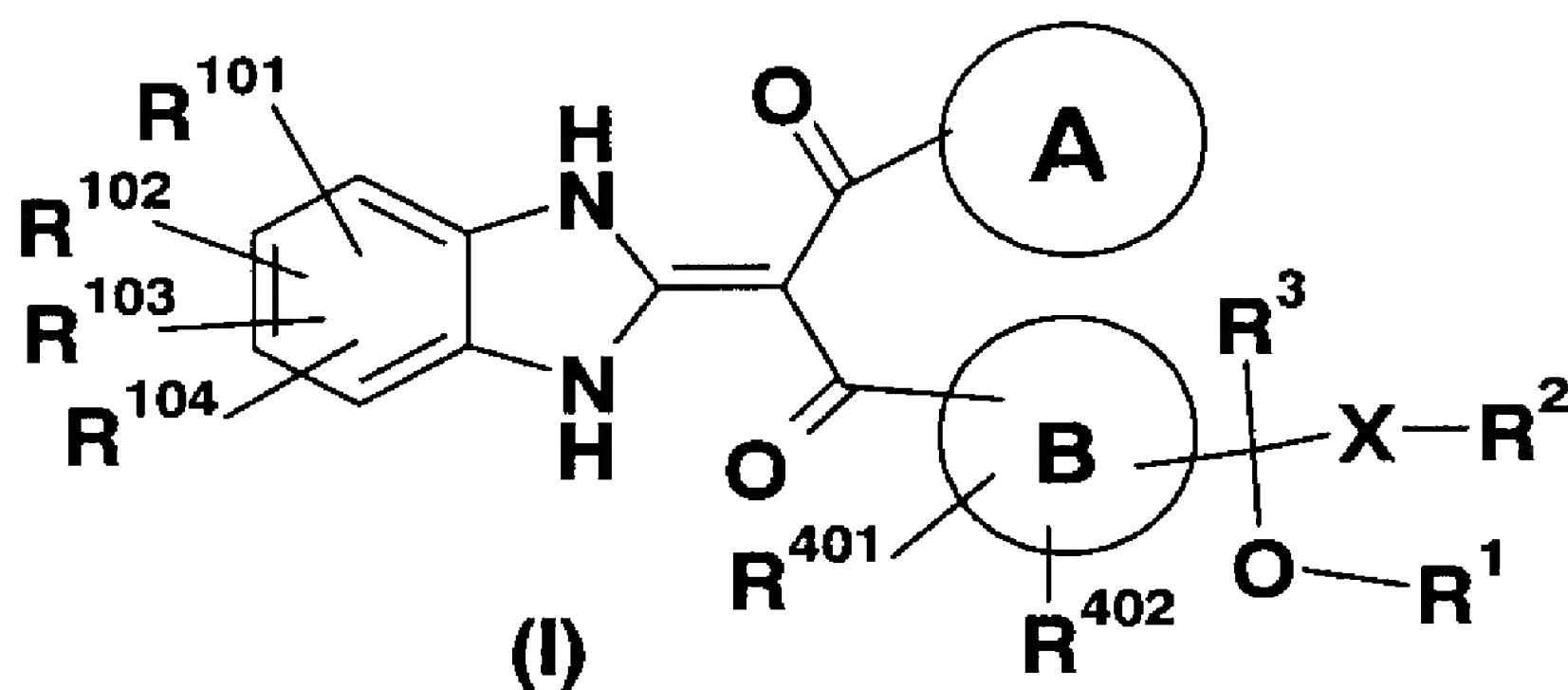
【物件名】	明細書	1
【物件名】	要約書	1

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

一般式 (I) で示されるプロパン-1, 3-ジオン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

【化 1】



【式中の記号は以下の意味を示す。

A 環：置換されてもよいベンゼン、置換されてもよいピリジン、又はチオフェン環

B 環：ベンゼン又はチオフェン環

R<sup>1</sup>：H 又は -C(=O)-低級アルキル

R<sup>2</sup>：H、-O-R<sup>5</sup>、-N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>)、-N<sub>3</sub>、-S(O)<sub>1</sub>-低級アルキル、  
-S(O)<sub>1</sub>-N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>)、ハロゲン、ピリジン、又は置換されてもよいイミダゾール

R<sup>5</sup>：H、低級アルキル、-C(=O)-置換されてもよい低級アルキル、又は -C(=O)-O-置換されてもよい低級アルキル

R<sup>6</sup> 及び R<sup>7</sup>：同一又は異なって H、低級アルキル、又は -C(=O)-低級アルキル  
但し、R<sup>1</sup> と R<sup>2</sup> が一体となって置換されてもよいジオキソランを形成してもよい

1：0, 1 又は 2

R<sup>3</sup>：H 又は低級アルキル

R<sup>401</sup> 及び R<sup>402</sup>：同一又は異なって、H、ハロゲン、OH、-O-低級アルキル、又は低級アルキル、

X：結合、置換されてもよい低級アルキレン、又はシクロアルカンジイル

R<sup>101</sup>、R<sup>102</sup>、R<sup>103</sup> 及び R<sup>104</sup>：同一又は異なって、H、ハロゲン、OH、又は -O-（アリール若しくはヘテロアリール）で置換されてもよい低級アルキル]

【書類名】 明細書

【発明の名称】 プロパンー 1， 3－ジオン誘導体又はその塩

【技術分野】

【 0 0 0 1】

本発明は、医薬、殊に性ホルモン依存性疾患の治療剤として有用な新規なプロパンー 1， 3－ジオン誘導体に関する。

【背景技術】

【 0 0 0 2】

末梢ホルモンの分泌制御機構に視床下部ホルモン又は下垂体ホルモンが関与していることが知られている。一般に下垂体前葉ホルモンの分泌は、その上位中枢である視床下部から分泌される分泌促進ホルモンあるいは分泌抑制ホルモン又は各々のホルモンの標的臓器から分泌される末梢ホルモンにより調節されている。

性腺刺激ホルモン放出ホルモン (Gonadotropin Releasing Hormone以下、GnRHと略記する。また、GnRHは黄体形成ホルモン放出ホルモンLuteinizing Hormone Releasing Hormone; LHRHとも呼ばれる。)は性ホルモンの分泌を最も上位で制御しているホルモンとして知られており、下垂体前葉に存在する受容体(以下、GnRH受容体と略記する。)を介して、下垂体前葉ホルモンである黄体形成ホルモン(以下、LHと略記する。)、卵胞刺激ホルモン(以下、FSHと略記する。)並びに性腺における性ホルモン類の分泌を制御している(ホルモンと臨床春季増刊号、46、46-57(1998))。このGnRH受容体に対する特異的かつ選択的な拮抗薬は、GnRHの作用を調節し、下位LH、FSH並びに性ホルモンの分泌を制御するため性ホルモン依存性疾患の予防・治療薬として期待される(前出、ホルモンと臨床春季増刊号(1998))。

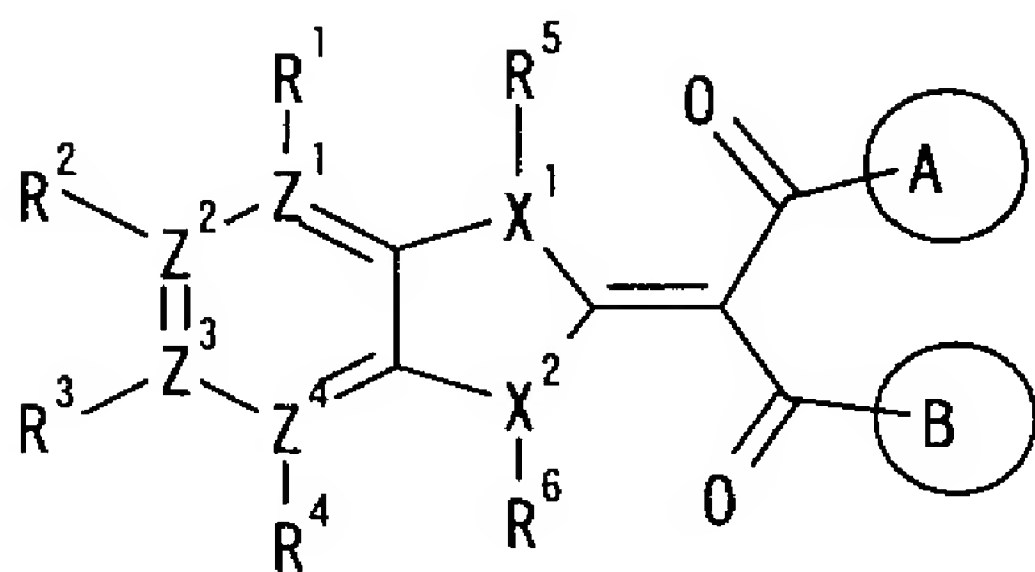
現在、GnRH受容体拮抗剤としては、ペプチド性化合物であるセトロレリクス(非特許文献1)、アバレリクス(非特許文献2)が上市されている。

一方、GnRH受容体拮抗作用を有する非ペプチド性化合物としては、チエノピリミジン誘導体であるTAK-013(非特許文献3)、ウラシル誘導体であるNBI-42902(非特許文献4)が臨床試験中である。

また、特許文献1にはプロパンー 1， 3－ジオン誘導体がGnRH受容体拮抗作用を有することが開示されている。

【 0 0 0 3】

【化2】



【 0 0 0 4】

(式中、A及びBは同一又は異なって、置換されてもよいアリール、又は置換されてもよいヘテロアリールを示す。詳細は、上記公報参照のこと)

しかしながら、A環又はB環に1-ヒドロキシアルキル基を置換基として有する化合物の具体的開示はない。

【 0 0 0 5】

【非特許文献1】 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85, 1637-1641, 1988

【非特許文献2】 J. Urol. 167, 1670-1674, 2002

【非特許文献3】 J. Clin. Endocrinol. Metab. 88, 1697-1704, 2003

【非特許文献 4】 J. Med. Chem. 2005, 48, 1169-1178

【特許文献 1】 国際公開パンフレット W002/02533

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明の課題は、生体内で優れた GnRH 受容体拮抗作用を奏する医薬、特に前立腺癌、前立腺肥大症等の治療剤として有用な、新規な化合物の提供である。

【課題を解決するための手段】

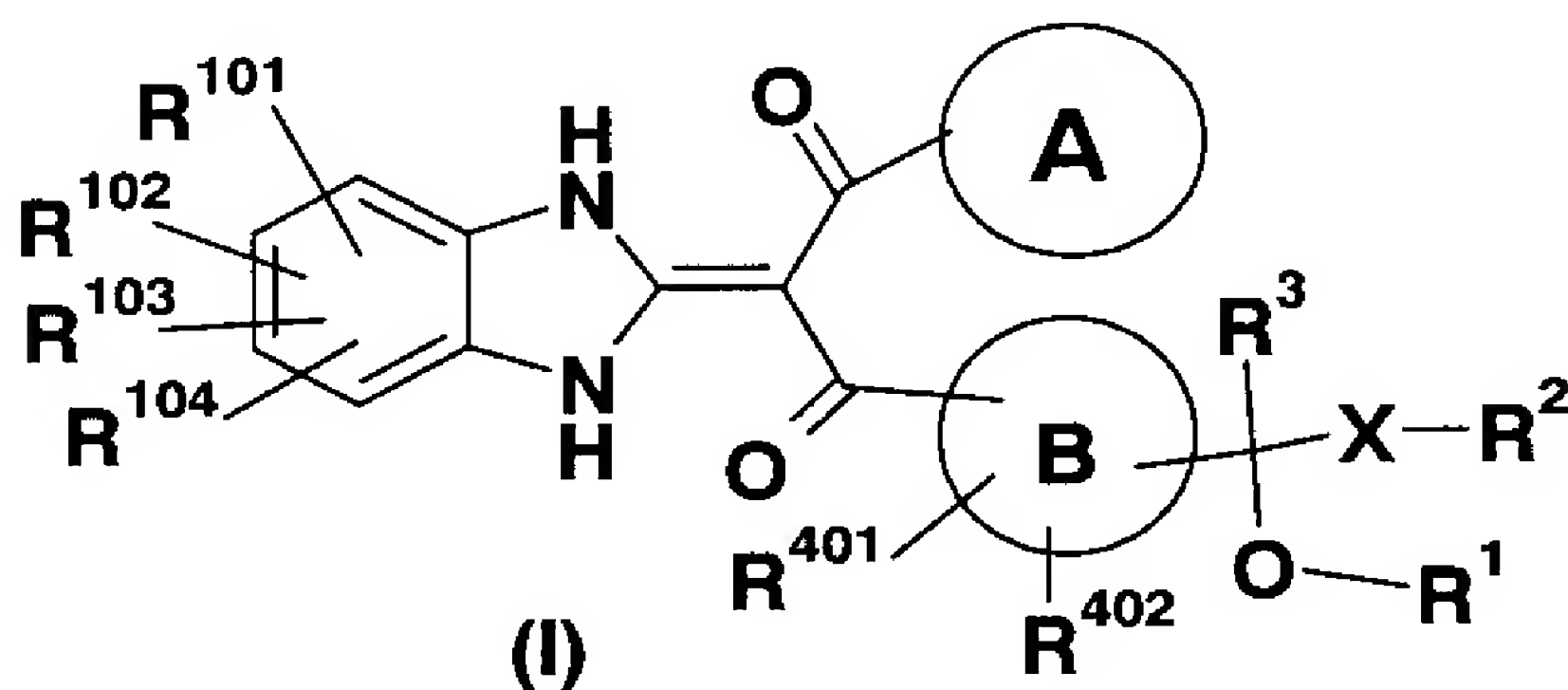
【0007】

本発明者等は、プロパン-1,3-ジオン誘導体について検討した結果、2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)を有するプロパン-1,3-ジオンにおいて、1-ヒドロキシメチルから誘導される基で置換されたベンゼン或いはチオフェン環を有する化合物が、優れた GnRH 受容体拮抗作用に加えて経口投与において優れた血中移行性を有することを確認し、本発明を完成した。

即ち、本発明は、一般式 (I) で示されるプロパン-1,3-ジオン誘導体又はその塩に関する。更にこれらを有効成分とする医薬、殊に GnRH 受容体拮抗剤に関する。

【0008】

【化 3】



【0009】

[式中の記号は以下の意味を示す。]

A 環：置換されてもよいベンゼン、置換されてもよいピリジン、又はチオフェン環

B 環：ベンゼン又はチオフェン環

R<sup>1</sup>：H 又は -C(=O)-低級アルキル

R<sup>2</sup>：H、-O-R<sup>5</sup>、-N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>)、-N<sub>3</sub>、-S(O)<sub>1</sub>-低級アルキル、  
-S(O)<sub>1</sub>-N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>)、ハロゲン、ピリジン、又は一置換されてもよいイミダゾール

R<sup>5</sup>：H、低級アルキル、-C(=O)-置換されてもよい低級アルキル、又は -C(=O)-O-置換されてもよい低級アルキル

R<sup>6</sup> 及び R<sup>7</sup>：同一又は異なって H、低級アルキル、又は -C(=O)-低級アルキル  
但し、R<sup>1</sup> と R<sup>2</sup> が一体となって置換されてもよいジオキソランを形成してもよい

1：0, 1 又は 2

R<sup>3</sup>：H 又は低級アルキル

R<sup>401</sup> 及び R<sup>402</sup>：同一又は異なって、H、ハロゲン、OH、-O-低級アルキル、又は低級アルキル、

X：結合、置換されてもよい低級アルキレン、又はシクロアルカンジイル

R<sup>101</sup>、R<sup>102</sup>、R<sup>103</sup> 及び R<sup>104</sup>：同一又は異なって、H、ハロゲン、又は OH、-O-（アリール若しくはヘテロアリール）で置換されてもよい低級アルキル。

以下同様。]

【発明の効果】



【 0 0 1 0 】

本発明化合物は、強力なGnRH受容体拮抗作用に加えて経口投与において優れた血中移行性を有することから生体内で優れた薬効を奏することが期待でき、性ホルモン依存性疾患、特にGnRHに関連する疾患、例えば、前立腺癌、乳癌、子宮内膜症、及び子宮筋腫(C. Huggins & C. V. Hodges, Cancer Res. 1, 293-297 (1941), L. Bokser et. al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87, 7100-7104 (1990))や、前立腺肥大症(J. Clin. Endocrinol. Metab. 83, 3826-3831, 1998)などの治療に有用である。また、本発明化合物は、ヒトでの代謝安定性に優れ薬物相互作用も少ないため、上記疾患に用いられる医薬品としてより好ましい性質を有する。

【発明を実施するための最良の形態】

【 0 0 1 1 】

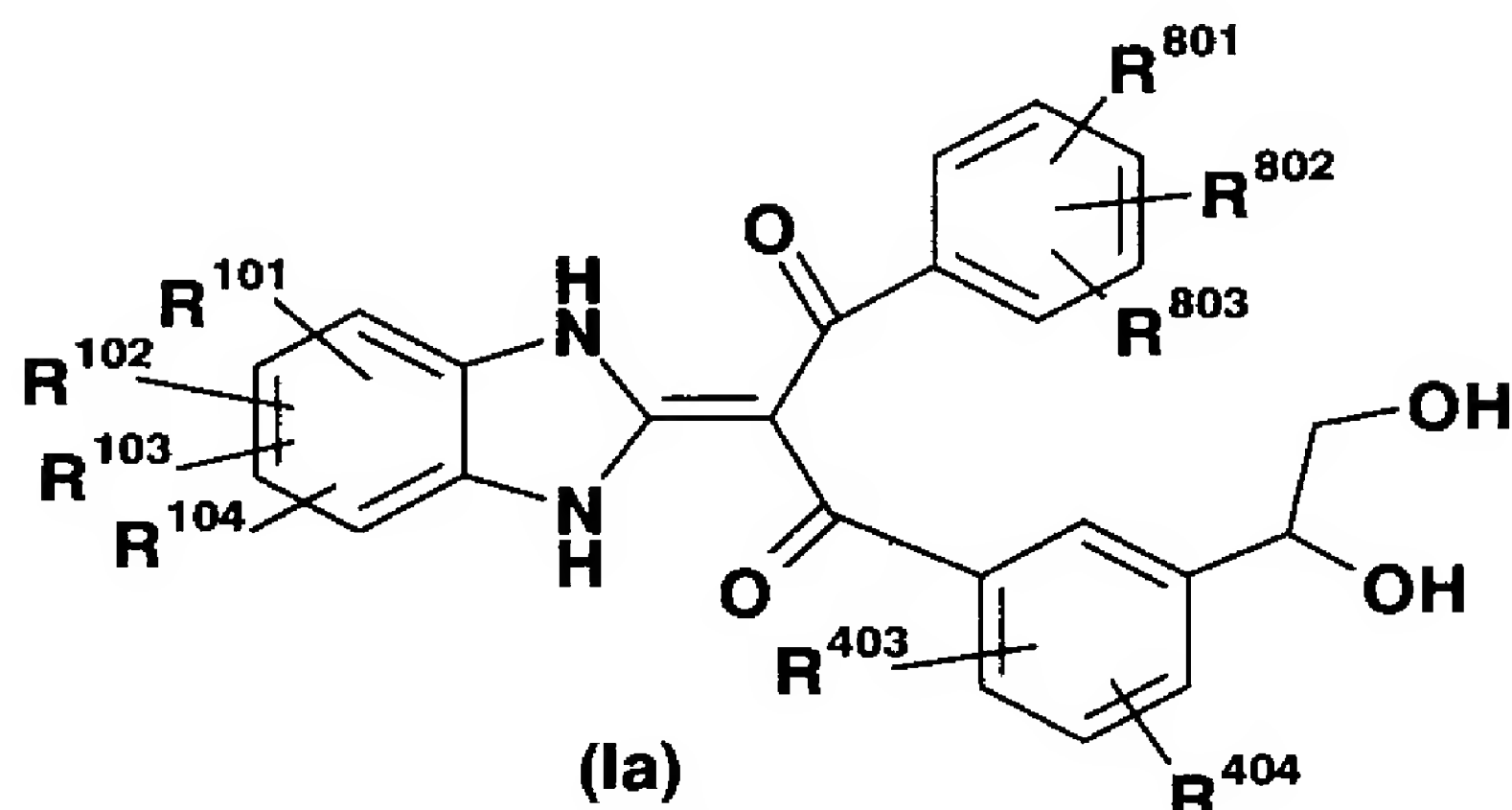
本発明の好ましい態様を以下に示す。

(1) 一般式(1)において、A環がハロゲン原子若しくは低級アルキルで置換されてもよいベンゼン環であり、B環がベンゼン環であり、 $R^1$ がHであり、 $R^2$ がOHであり、 $R^3$ がHであり、かつXが置換されてもよい低級アルキレンであるプロパン-1, 3-ジオン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

(2) 上記(1)においてXが置換されていてもよいメチレンであるプロパン-1, 3-ジオン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

(3) 一般式(1a)で示されるプロパン-1, 3-ジオン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

【化4】



(式中の記号は以下の通りである。)

$R^{801}$ 、 $R^{802}$ 及び $R^{803}$ ：同一又は異なって、ハロゲン又は低級アルキル

$R^{403}$ 及び $R^{404}$ ：同一又は異なってH、ハロゲン又は低級アルキル。以下同様。)

(4) 2-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-1-[3-(1, 2-ジヒドロキシエチル)フェニル]-3-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)プロパン-1, 3-ジオン；1-{2-ブチル-3-[ (1R) -1, 2-ジヒドロキシエチル]フェニル}-2-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-(3-フルオロフェニル)プロパン-1, 3-ジオン；1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-[5-(1, 2-ジヒドロキシエチル)-2-フルオロフェニル]プロパン-1, 3-ジオン；1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-{3-[ (1R) -1, 2-ジヒドロキシエチル]-2-メチルフェニル}プロパン-1, 3-ジオン；2-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-1-{3-[ (1R) -1, 2-ジヒドロキシエチル]-2-メチルフェニル}-3-(2-フルオロフェニル)プロパン-1, 3-ジオン；2-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-1-

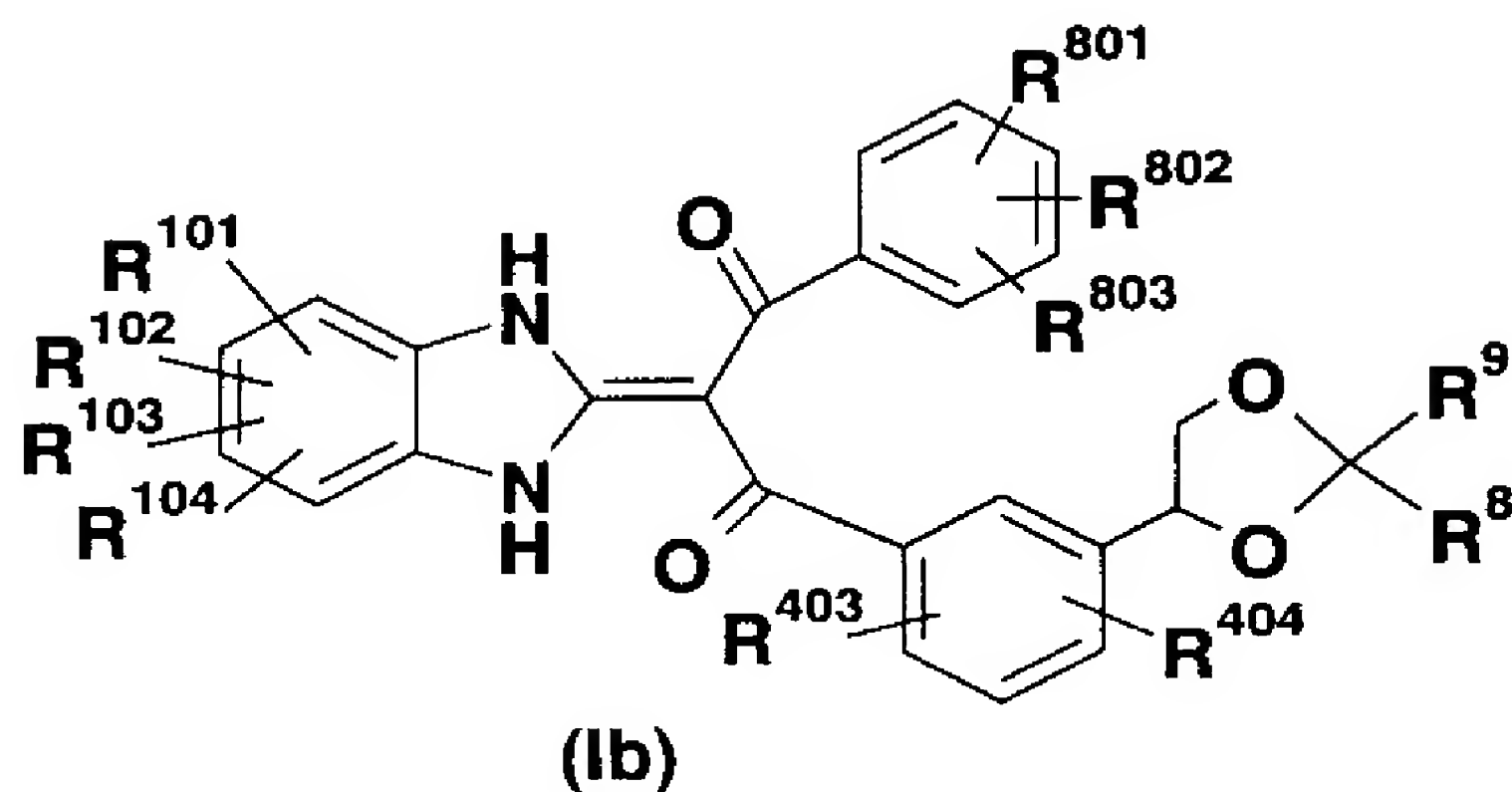


【3-(1,2-ジヒドロキシエチル)フェニル]-3-(2,3,5-トリフルオロフェニル)プロパン-1,3-ジオン; 2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-1-{3-[(1R)-1,2-ジヒドロキシエチル]-2-メチルフェニル}-3-(3-メチルフェニル)プロパン-1,3-ジオン; 1-{2-クロロ-3-[(1R)-1,2-ジヒドロキシエチル]フェニル}-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-(3-フルオロフェニル)プロパン-1,3-ジオン; 2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-1-{3-[(1R)-1,2-ジヒドロキシエチル]フェニル}-3-(3-フルオロフェニル)プロパン-1,3-ジオン; 1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-[(3-(1,2-ジヒドロキシエチル)-2-フルオロフェニル)プロパン-1,3-ジオン]; 1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-[(3-(1,2-ジヒドロキシエチル)-4-フルオロフェニル)プロパン-1,3-ジオン]; 1-{2-クロロ-3-[(1R)-1,2-ジヒドロキシエチル]フェニル}-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)プロパン-1,3-ジオン; 2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-1-{3-[(1R)-1,2-ジヒドロキシエチル]-2-フルオロフェニル}-3-(3-フルオロフェニル)プロパン-1,3-ジオン; 1-{2-クロロ-3-[(1R)-1,2-ジヒドロキシエチル]フェニル}-3-(3-クロロフェニル)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)プロパン-1,3-ジオンまたはこれらの塩。

(5) 一般式 (lb) で示されるプロパン-1,3-ジオン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

【0012】

【化5】



【0013】

(式中の記号は以下の通りである。

$R^8$  及び  $R^9$  : 同一または異なってH、低級アルキル、低級アルケニル、又は-O-低級アルキル。以下同様。)

(6) 一般式 (lb) において、 $R^{801}$ 、 $R^{802}$  及び  $R^{803}$  が同一又は異なって、H又はハロゲン原子であるプロパン-1,3-ジオン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

(7) 2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-1-(3-フルオロフェニル)-3-[(3-(2-メトキシ-1,3-ジオキサラン-4-イル)フェニル)プロパン-1,3-ジオン];

2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-1-(3-フルオロフェニル)-3-[(3-(2-メトキシ-2-メチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)フェニル)プロパン-1,3-ジオン]又はその製薬学的に許容される塩。

【0014】

更に本発明を詳述する。

「ハロゲン」としては、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素原子が挙げられる。

「低級アルキル」とは、直鎖又は分岐状飽和の $C_{1-6}$ アルキルであり、好ましくはメチル、エチル、イソプロピル、ヘキシル等である。

「低級アルキレン」とは、直鎖又は分岐状飽和の $C_{1-6}$ アルキレンであり、好ましくはメチレン、エチレン、イソプロピレン等である。

「置換されていてもよいベンゼン」及び「置換されていてもよいピリジン」とは、1乃至3の置換基によって置換されていてもよいベンゼン環又はピリジン環であり、ここに、置換基としては、ハロゲン、CN、ハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル、-O-低級アルキル、-CO-O-低級アルキル、又はアミノであり、好ましくは、ハロゲン又はハロゲンで置換されていてもよい低級アルキルである。

「置換されていてもよいイミダゾール」とは1乃至2の置換基によって置換されていてもよいイミダゾールであり、置換基としては低級アルキルが好ましい。

「置換されていてもよいジオキソラン」とは1乃至2の置換基によって置換されていてもよいジオキソランであり、置換基としては低級アルキル、低級アルケニル、-O-低級アルキル、モルホリノ-低級アルキルが好ましい。

#### 【0015】

「置換されていてもよい低級アルキル」とは、1乃至2の置換基によって置換されていてもよい低級アルキルであり、置換基としてはアミノ、モノ又はジ低級アルキルアミノが好ましい。

「置換されていてもよい低級アルキレン」とは、1乃至2の置換基によって置換されていてもよい低級アルキレンであり、ここに好ましい置換基としてはOH、COOH、-CO-O-低級アルキル、ハロゲン、CN、フェニル、-O-低級アルキル、-O-CO-低級アルキル、アミノ、モノ又はジ低級アルキルアミノ、-CO-NH<sub>2</sub>、-CO-モノ又はジ低級アルキルアミノ、シクロアルキルが挙げられる。

「シクロアルキル」とは、 $C_{3-6}$ 単環式飽和炭化水素環基を意味し、好ましくはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルである。

「シクロアルカンジイル」とは、 $C_{3-6}$ 単環式飽和炭化水素環の2価基を意味し、好ましくはシクロプロパンジイル、シクロブタンジイル、シクロペンタンジイル又はシクロヘキサンジイル等であり、1, 1-シクロプロパンジイルが特に好ましい。

「血中移行性」とは、経口投与された薬剤が消化管にて吸収され、肝初回通過効果を経た後に血中に入る性質を意味する。

本発明化合物には、水酸基がプロドラッグを形成する基に置換された化合物も含まれる。

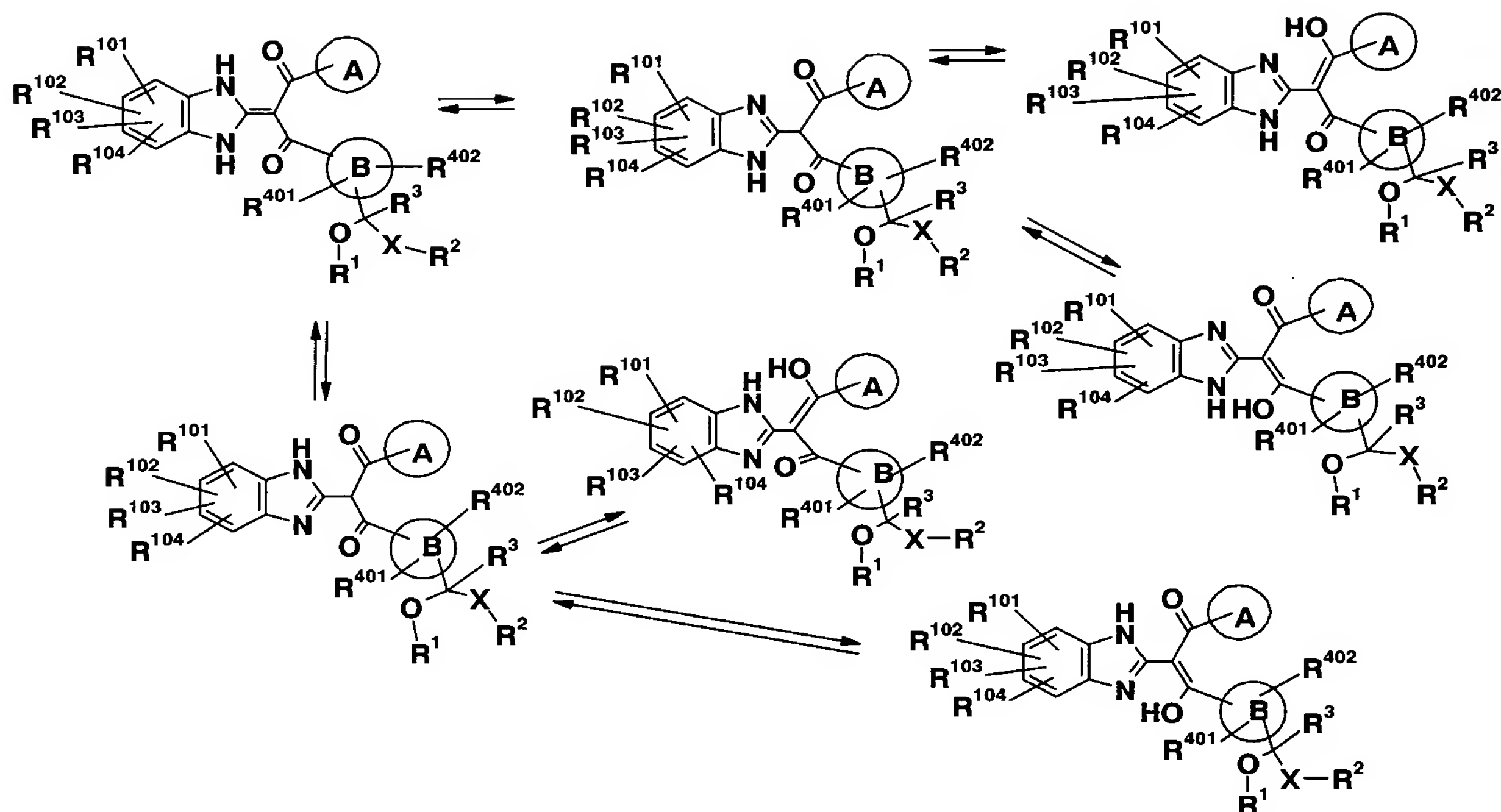
ここに、本発明のプロドラッグを形成する基としては、Prog. Med. 5, 2157-2161 (1985)や「医薬品の開発」第7巻(廣川書店、1990年)分子設計163-198頁に記載の基等が挙げられる。

特に、前記一般式(1b)で示される様な、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が一体となってジオキソランを形成する化合物は、優れた血中移行性を有し、生体内で代謝され一般式(1a)で示される化合物となって効果を発現することから、プロドラッグとして有用である。

本発明化合物には、互変異性体が存在する。例えば後述の通りである。

#### 【0016】

【化6】



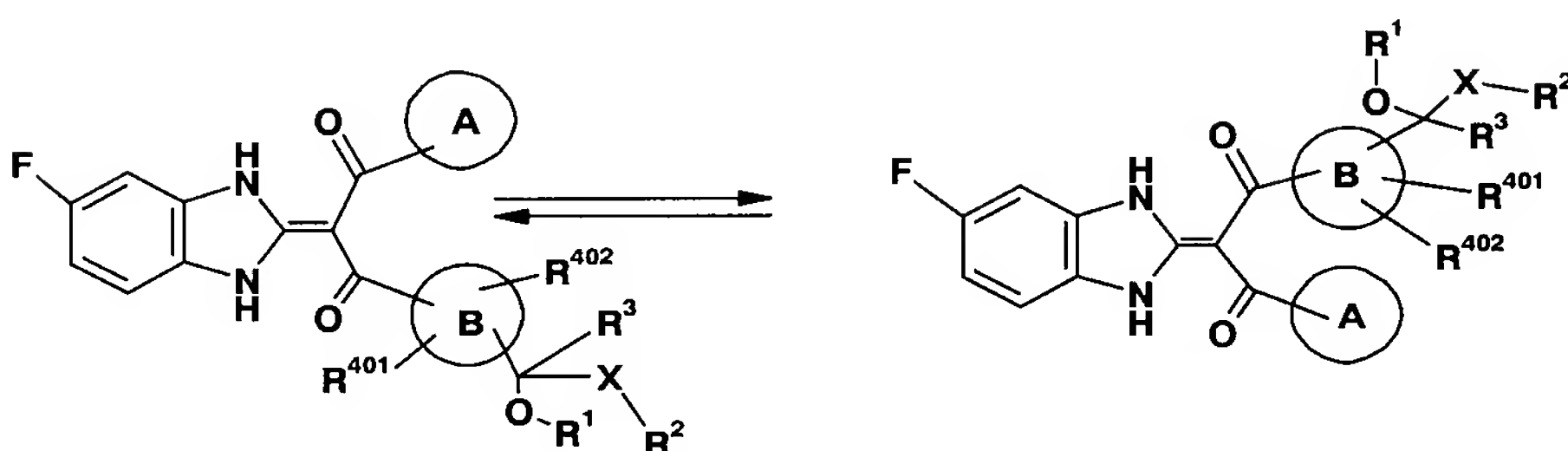
【0017】

本発明にはこれらの異性体の分離したもの、あるいは混合物も包含される。また、置換基の種類によっては本発明化合物は不斉原子又は軸不斉を有する場合があります、不斉炭素原子等に基づく異性体が存在しうる。本発明はこれら光学異性体の混合物や単離されたものを包含する。また、本発明は、本発明化合物を放射性同位元素でラベル化した化合物も包含する。

また本発明化合物の中には、以下の如くプロパン2位の二重結合に関する幾何異性が上記の如く互変異性を介することにより相互に変換しうる化合物が存在する。例えば一例を以下に示す。

【0018】

【化7】



【0019】

更に、本発明化合物は、酸付加塩又は置換基の種類によっては塩基との塩を形成する場合もあり、かかる塩が製薬学的に許容され得る塩である限りにおいて本発明に包含される。具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、アスパラギン酸、又はグルタミン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リジン、オルニチン等の有機塩基との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。本発明は、本発明化合物及びその製薬学的に許容され得る塩の各種の水和物や溶媒和物、及び結晶多形を有する物質も包含する。

【 0 0 2 0 】

(製造法)

本発明化合物及びその製薬学的に許容される塩は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。

その際、官能基の種類によっては、当該官能基を原料乃至中間体の段階で適当な保護基（容易に当該官能基に転化可能な基）に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。このような官能基としては例えばアミノ基、水酸基、カルボキシ基等であり、それらの保護基としては例えばグリーン (Greene) 及びウッツ (Wuts) 著、「Protective Groups in Organic Synthesis (第3版)」(JOHN WILEY&SONS、1991年)に記載の保護基等を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜選択して用いればよい。このような方法では、当該保護基を導入して反応を行った後、必要に応じて保護基を除去することにより、所望の化合物を得ることができる。

以下、本発明化合物の代表的な製造法を説明する。なお、本発明の製造法は以下図示した例に限られるわけではない。

以下の文章中の記号は、次の通りである。

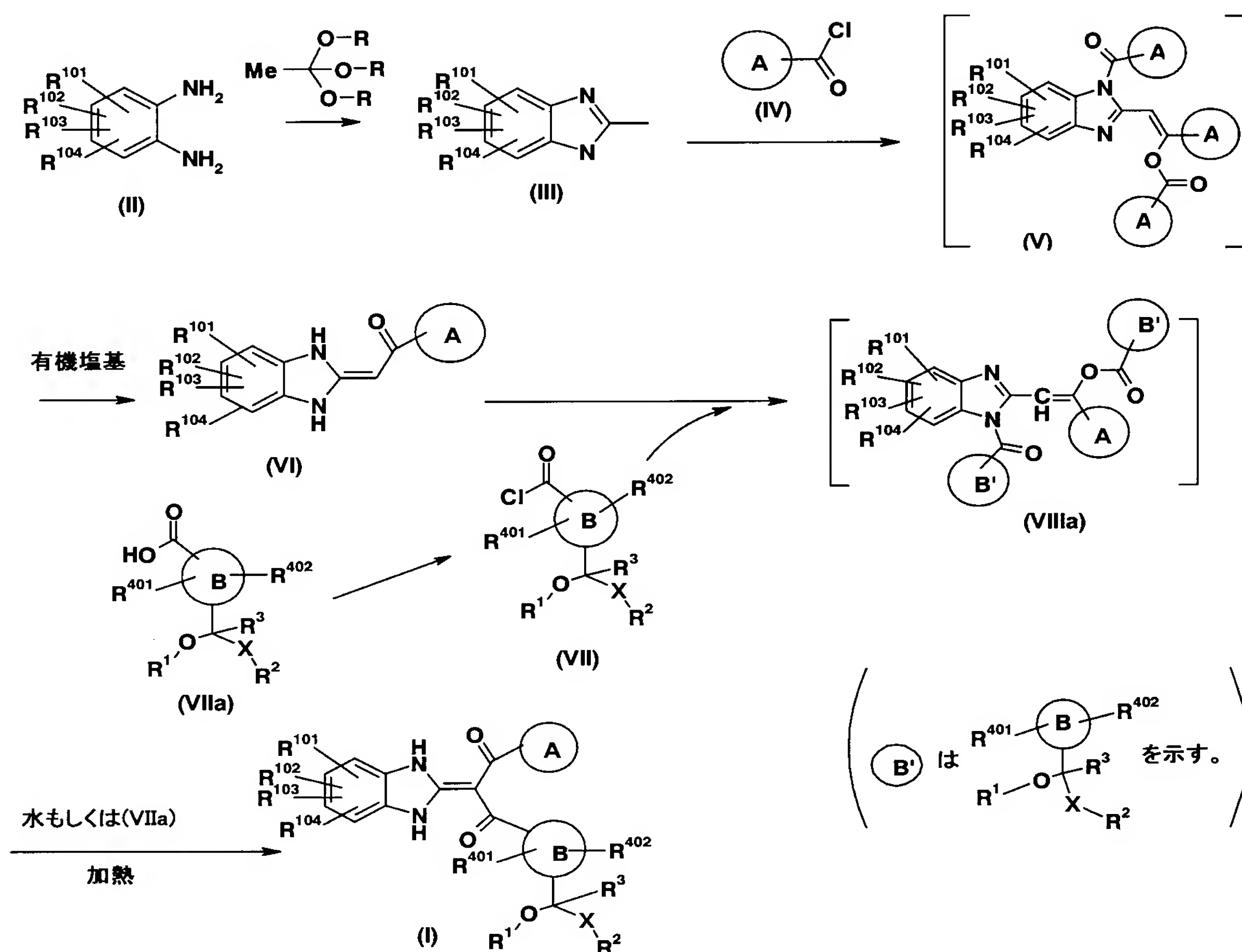
DMF: N,N-ジメチルホルムアミド; DMSO: ジメチルスルホキシド; THF: テトラヒドロフラン; Toluene: トルエン; DCE: 1,2-ジクロロエタン; TEA: トリエチルアミン; Diglyme: ジエチレングリコールジメチルエーテル; LiTMP: リチウム 2,2,6,6-テトラメチルピペリジド; LDA: リチウムジイソプロピルアミド; WSCl: 3-(3-ジメチルアミノプロピル)-1-エチルカルボジイミド塩酸塩; HOBt: 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール; CDI: 1,1'-カルボニルジイミダゾール

製法

第1製法

【 0 0 2 1 】

【化8】



## 【 0 0 2 2 】

(式中の記号は、以下の通りである。

R:低級アルキル、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>101</sup>、R<sup>102</sup>、R<sup>103</sup>及びR<sup>104</sup>は、保護基により適宜保護されていてもよい。  
以下同様。)

本製法は、本発明化合物(I)を得る方法である。特許文献1に記載の製法4に準拠した方法により、1, 2-ジアミノベンゼン化合物(II)より2-メチルイミダゾール化合物(III)を得、当該化合物(III)とアシル化合物(IV)とを反応させ、得られた反応混合物をモルホリン等の有機塩基存在下、反応に不活性な溶媒中、室温乃至加温下で処理する事によりイミダゾール化合物(VI)を得る。このアシル化合物(IV)は、具体的には対応するカルボン酸化合物を、DMF等の触媒存在下または非存在下ジクロロメタン等反応に不活性な溶媒中、室温乃至加温下で、チオニルクロリド或いはシュウ酸クロリド等のクロル化剤でクロル化する事により得ることができる。チオニルクロリド等はそのまま溶媒として用いても良い。得られた反応混合物はTol等により共沸する事で精製でき、更なる精製は行なっても行なわなくても良い。また、経由する中間体(V)等は単離してもしなくても良い。

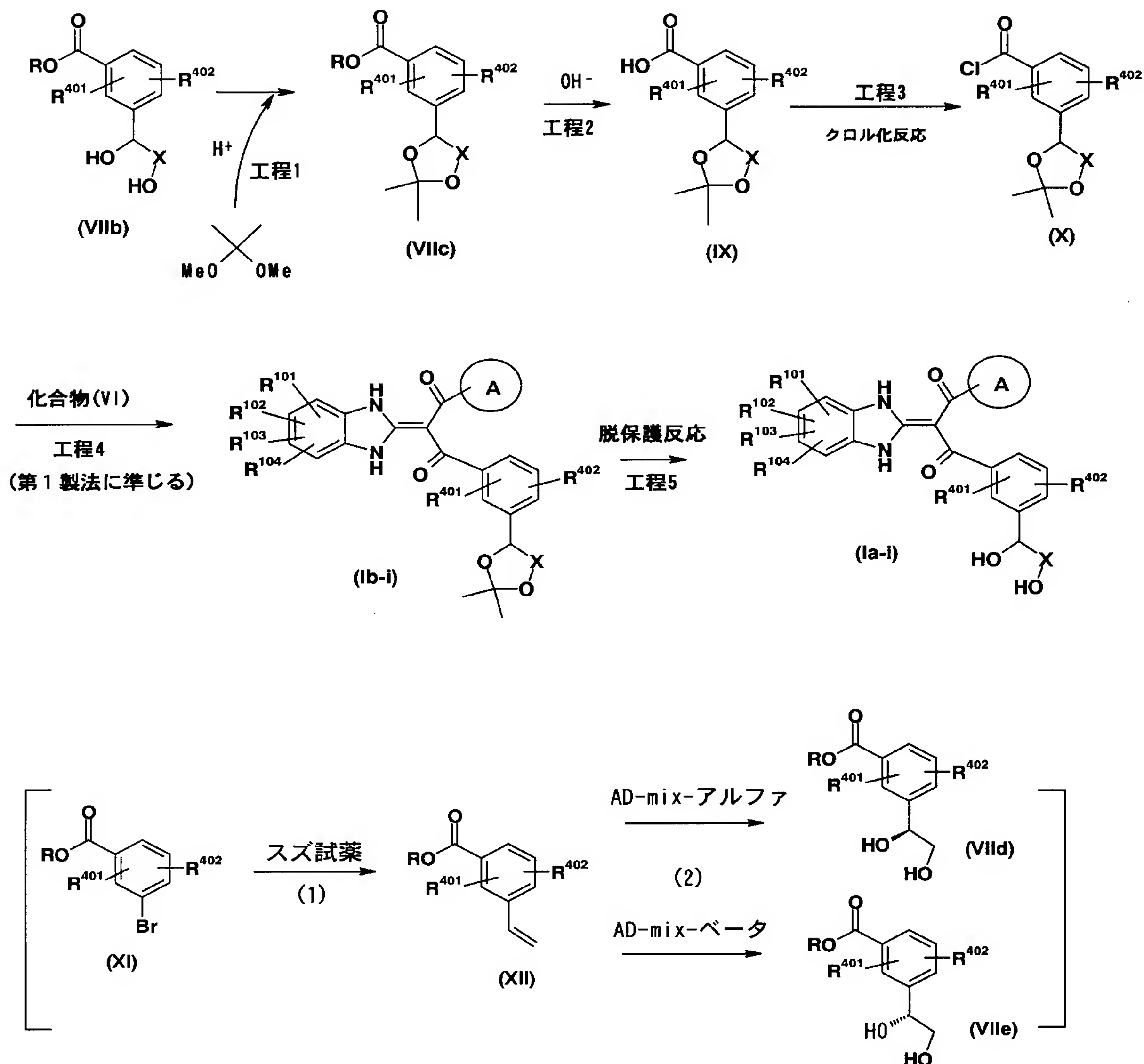
次に、イミダゾール化合物(VI)とアシル化合物(VII)とを、Diglyme等反応に不活性な溶媒中、TEA等の塩基の存在下、または非存在下、室温乃至加温下でアシル化反応させることにより中間体(VIIIa)等を得、当該化合物(VIIIa)と反応対応量のカルボン酸(VIIa)若しくは反応対応量の水を添加し、加熱することによって本発明化合物(I)が得られる。アシル化合物(VII)は化合物(IV)の調製と同様の方法により得ることができる。また、経由する中間体(VIIIa)等は単離してもしなくても良い。

### 第2製法

## 【 0 0 2 3 】



【化 9】



【0024】

本製法は、特に本発明化合物(Ia)及び(Ia-i)を得る好ましい方法である。本製法では、原料化合物に光学活性な化合物(VIIId)、(VIIe)を用いることにより、光学活性な本発明化合物を選択的に製造することができる。

工程1 本工程は、1, 2-あるいは1, 3-ジヒドロキシ化合物の保護に関する周知の方法である。グリーン(Greene)及びウッツ(Wuts)著、「Protective Groups in Organic Synthesis (第3版)」(JOHN WILEY&SONS、1991年)に記載の保護基等を反応条件に応じて適宜選択して用いればよい。

なお、化合物(VIIb)の代わりに、光学活性な1, 2-ジヒドロキシ化合物(VIIId)、(VIIe)を出発原料として用いる場合には、上記【 】内の方法により当該化合物(VIIId)、(VIIe)を製造することができる。

(1) 本工程は、スチールカップリング反応として周知の方法である(例えば、J. K. Stille et. al. J. Org. Chem., 52, 422-424 1987)。より具体的には、ハロアリール化合物あるいはアリールトリフラート化合物、好ましくはブromoアリール化合物(XI)またはヨードアリール化合物と、その反応対応量のトリブチル(ビニル)スズ等の有機スズ試薬を、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム等のパラジウム触媒およびトリ-tert-ブチルホスフィン等のホスフィン化合物存在下、Tol等の反応に不活性な溶媒中、室温乃至加温下、また好ましくはアルゴン雰囲気下反応させる事で行なわれる。

(2) 本工程は、オレフィン化合物(XII)を不斉的にジヒドロキシ化する周知の方法である。例えば、文献「Sharpless, K. B. et al., Chem. Rev., 94, 1994, 2483-2547」記載の方法により、具体的には、tert-ブタノール - 水混合溶媒等、反応に不活性な溶媒中、オレフィン化合物をAD-ミックス（アルドリッチ 米国）で酸化することで行われる。反応は氷冷乃至加温下で、好ましくは0℃から室温下で行なわれる。AD-mix-アルファとAD-mix-ベータを使い分ける事で所望の絶対配置を有する光学活性な1, 2-ジヒドロキシ化合物(VIId)と(VIIe)を作り分ける事ができる。

工程2 本工程は、周知の加水分解反応であり、水酸化ナトリウム等の無機塩基存在下THF、メタノール等の反応に不活性な溶媒中、好ましくは室温下反応させる事で行なわれる。

工程3 本工程は、周知の方法で行なわれる（K. G. Akamanchi et. al., Synlett 1999 11, 1763-1765）。具体的には、ジクロロメタン等反応に不活性な溶媒中、チオニルクロリドと1H-ベンゾトリアゾールから、酸クロリド化試薬を調製し、当該試薬をジクロロメタン等反応に不活性な溶媒に溶解した対応するカルボン酸化合物(IX)と氷冷下、室温下もしくは加温下反応させる事によりアシル化合物(X)を得る方法である。得られた化合物(X)はTol等により共沸する事で精製でき、更なる精製は行なっても行なわなくても良い。

工程4 本工程は、第1製法に準ずる。

工程5 本工程は、1, 2-あるいは1, 3-ジヒドロキシ化合物のアセトニド保護体(Ib-i)に対する周知の脱保護反応によりジヒドロキシ化合物(Ia-i)を得る方法である。本方法はグリーン(Greene)及びウッツ(Wuts)著、「Protective Groups in Organic Synthesis(第3版)」(JOHN WILEY&SONS、1991年)に記載の反応条件等を用いて実施できる。

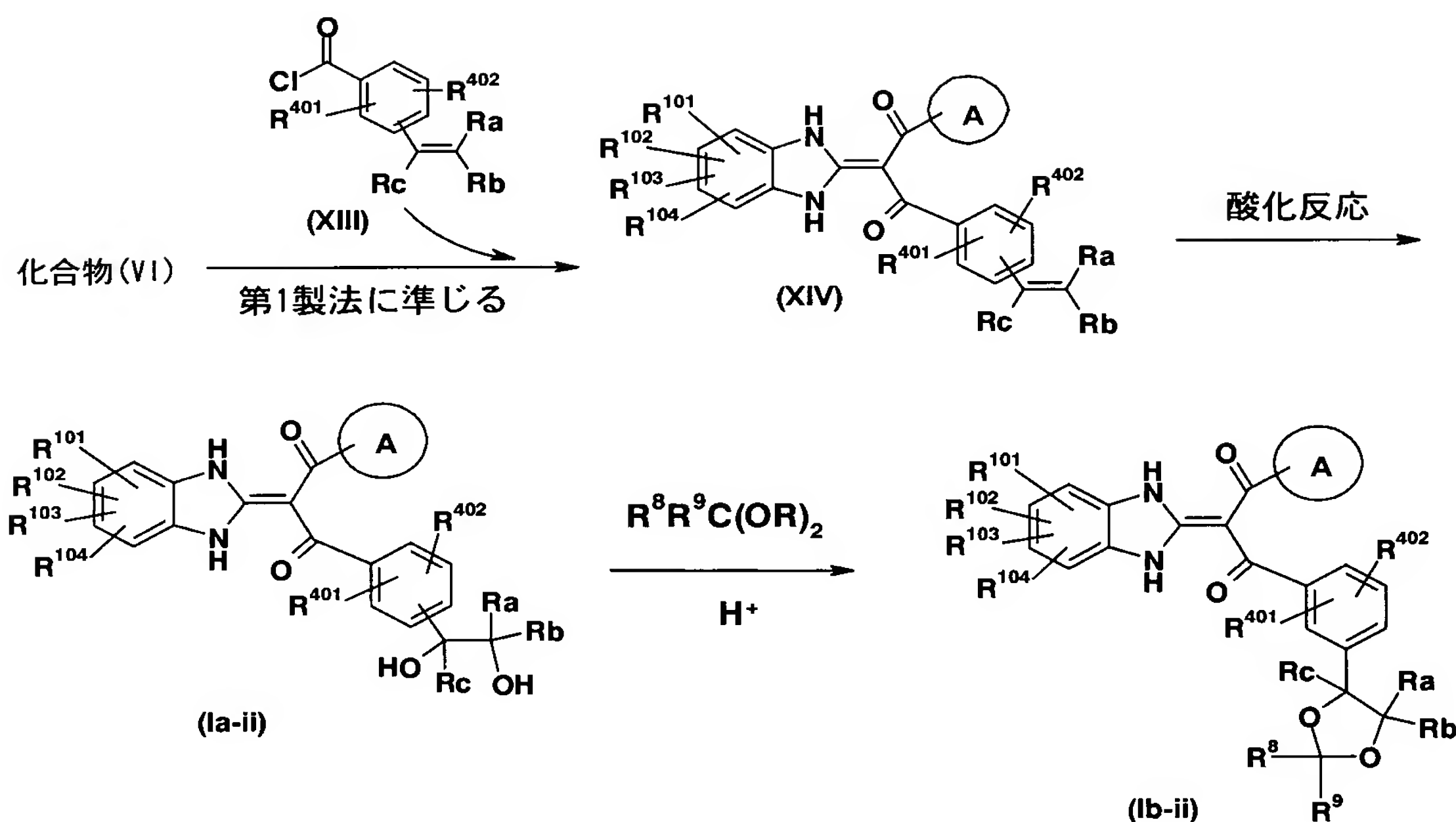
また、オレフィン化合物(XII)のビニル基が、3-ビニル-2-フルオロ安息香酸エチルエステルのようにフッ素原子のオルト位に位置している場合、あるいはキレーション能を有する置換基のオルト位に位置している場合、当該化合物のビニル基はアリール金属化合物を経由して導入することも出来る。一例を挙げると、2-フルオロ安息香酸エチルエステルをTHF等の反応に不活性な溶媒中、低温下、好ましくは-78℃にて、LiTMP、LDA等の有機金属塩基で処理することでアリール金属化合物を調製し、続いて、低温下、好ましくは-78℃にて、当該化合物をDMF等のホルミル基源となる化合物と反応させる事で、3-ホルミル-2-フルオロ安息香酸エチルエステルを得、周知であるウィッティッヒ反応でホルミル基をビニル基に変換する事によっても合成できる。ウィッティッヒ反応は、より具体的には、アルデヒド化合物と、その反応対応量のホスホニウム塩試薬を、水素化ナトリウム、アルキルリチウム、カリウムt-ブトキシド等の塩基存在下、THF等の反応に不活性な溶媒中、好ましくは氷冷下乃至室温下、また好ましくはアルゴン雰囲気下反応させる事で行なわれる。

第3製法

【0025】



【化 1 0】



【0026】

(式中、Ra、Rbは同一又は異なってH又は低級アルキル、 $CH_2NMe_2$ 、 $CH_2OMe$ 、CN、Ph、 $CO_2Et$ 、 $CF_3$ 、シクロアルキル、あるいはRaとRbが一体となってシクロアルキルを示す。RcはH又は低級アルキルを示す。以下同様。)

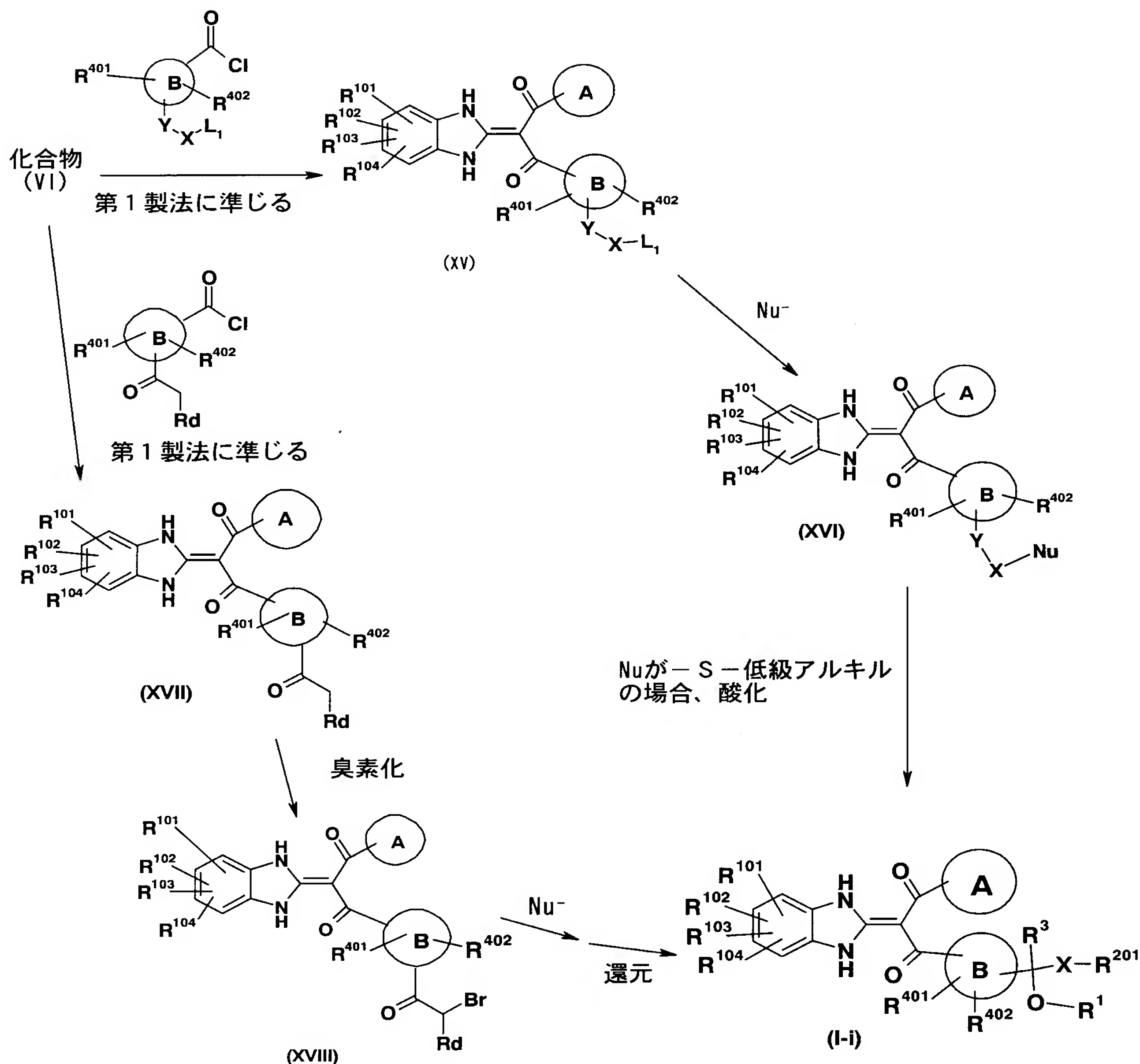
第1製法で得られた化合物(VI)とアシル化合物(XIII)から第1製法に準じて得たイミダゾール化合物(XIV)は、オレフィン化合物をジヒドロキシル化する周知の方法(J. March著、「ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY」(JOHN WILEY&SONS、1992年)により、化合物(Ia-iii)へ導く事ができる。本反応は、より好ましくは、N-メチルモルホリン-N-オキシド等共酸化剤の存在下、THF-水等反応に不活性な溶媒中、オレフィン化合物を四酸化オスミウムで酸化することで行なわれる。反応は氷冷乃至加温下で、好ましくは室温下で行なわれる。

1, 2-ジヒドロキシ化合物である化合物(Ia-ii)は、ケトン等価体、オルトエステル化合物を用い、周知の方法によりケタール化合物(Ib-ii)あるいはオルトエステル化合物に導く事ができる。これらは1, 2-ジヒドロキシ化合物の保護反応とみなす事が出来、上述の「Protective Groups in Organic Synthesis(第3版)」に記載の反応条件等を用いて実施できる。

第4製法

【0027】

【化 1 1】



【 0 0 2 8 】

(式中の記号は、以下の通りである。)

$L_1$  : ハロゲン等の脱離基、

$Nu$  : 求核剤、

$Y$  : ケトン又は  $-C(R^3)(OR^1)-$ 、

$Rd$  : 一般式 (I) において  $X$  に相当する低級アルキレン上の置換基、

$R^{201}$  :  $-S(O)_1-$  低級アルキル、 $-N_3$ 、 $N(R^6)R^7$ 、 $-OCO-$  低級アルキル又はハロゲン。以下同様。)

本製法は、本発明化合物 (I) のうち、 $R^2$  として上記  $R^{201}$  に示される基を有する化合物を製造する方法である。

本製法は、化合物 (VI) から第 1 製法に準じて導いた脱離基  $L_1$  を有する化合物 (XV) とその反応対応量の求核試薬とを THF、アセトン、DMF、アセトニトリル、ジクロロメタン、メタノール又は DMSO 等反応に不活性な溶媒中、所望により炭酸カリウム等の無機塩基又は TEA 等の有機塩基存在下、冷却下、室温乃至加温下又は還流下にて  $S_N2$  型の置換反応をさせることにより行なわれる。求核試薬としては酢酸カリウム、アジ化

ナトリウム、ナトリウムチオメトキシド等のアニオン性化合物、あるいはアミン化合物等の塩基性化合物、塩化物イオン等が挙げられる。

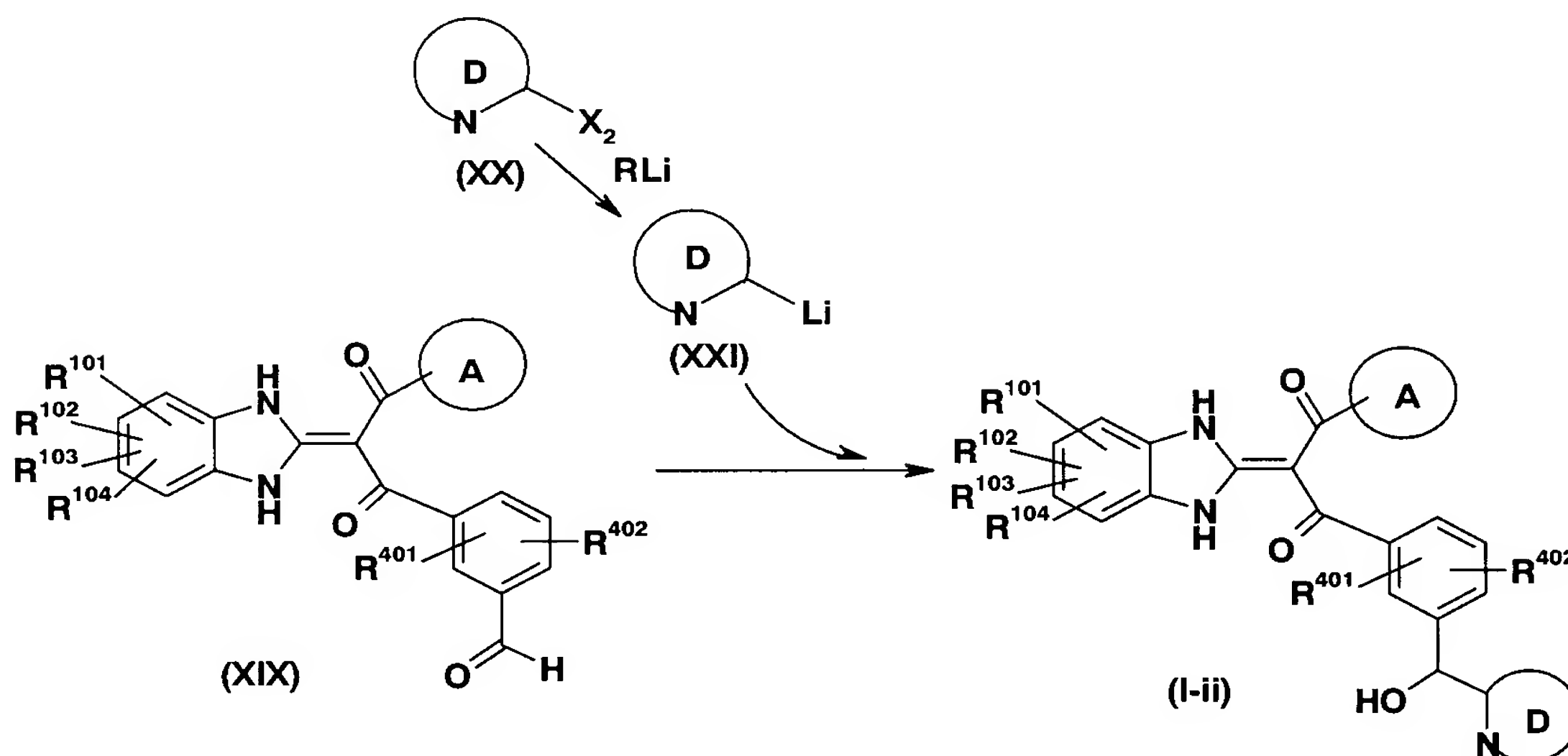
化合物（X V）においてYがケトンの場合、化合物（V I）から第1製法に準じて導いたケトン化合物（X V I I）を、酢酸等の反応に不活性な溶媒中、臭素あるいは臭化水素と反応させる事で $\alpha$ -ブromoケトン化合物（X V I I I）とし、この化合物（X V I I I）に対し上記のS<sub>N</sub>2型置換反応を行なうことができる。得られた置換化合物は、以下に示す還元反応によりケトンを還元する事で（I-i）に導く事ができる。

求核試薬がS-低級アルキル基の場合、得られた化合物のチオアルキル基は酸化剤によりスルホキシド化合物、スルホン化合物へ特許文献1の第10製法に準拠して酸化できる。酸化剤としてより好ましくは、メタクロロ過安息香酸、過酸化水素が用いられる。

#### 第5製法

【0029】

【化12】



【0030】

（式中、X<sub>2</sub>はハロゲンを示す。D環はピリジン又は置換されていてもよいイミダゾールを意味する。）

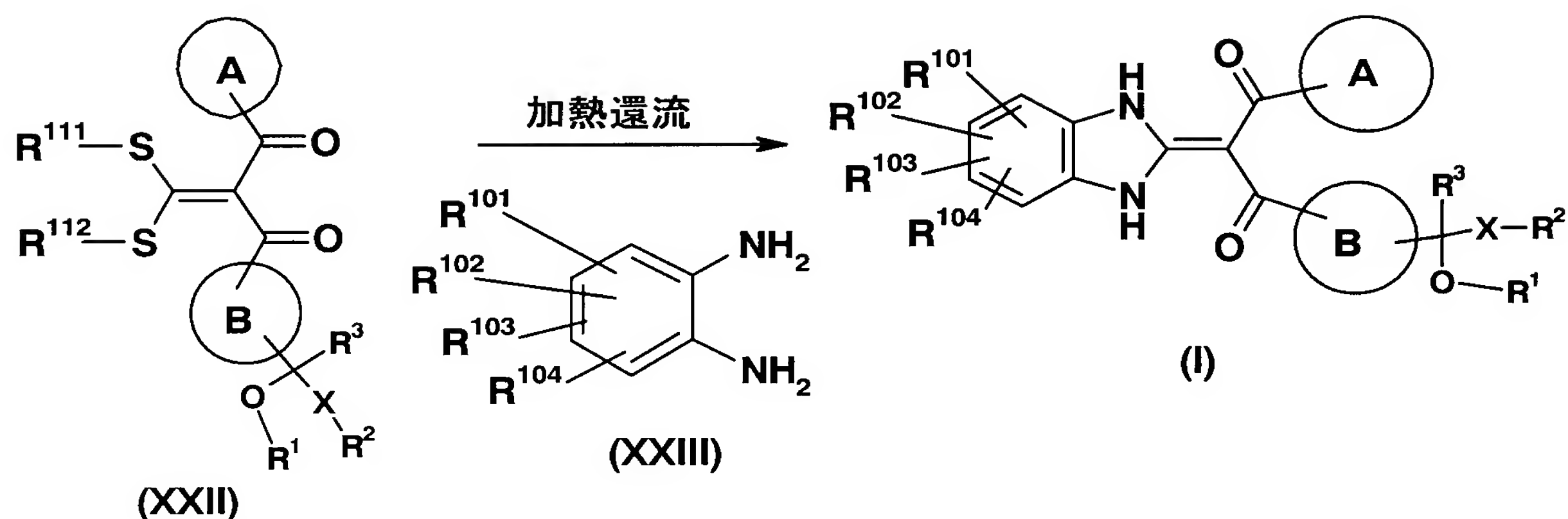
本製法は、反応対応量のアルデヒド化合物（X I X）と、含窒素ハロアリアル化合物（X X）からn-ブチルリチウム等の有機塩基を用いて調製した有機リチウム化合物（X X I）とをTHF等の反応に不活性な溶媒中、-78℃乃至室温下で反応させ、ヒドロキシ化合物（I-i i）を得る方法である。

#### 第6製法

本製法は、ジチオアセタール化合物（X X I I）とジアミン化合物（X X I I I）とをEtOH等反応に不活性な溶媒中、室温下乃至加温下、好ましくは加熱還流下、縮合反応することで行なわれる。

【0031】

【化 1 3】



【0 0 3 2】

(式中、 $R^{111}$ 、 $R^{112}$ は低級アルキルを示す。 $R^{111}$ 、 $R^{112}$ は結合して環を形成してもよい。また、B環上の置換基は適当な保護基により保護されていてもよい。)

また、本発明化合物及びその製薬学的に許容され得る塩は、その置換基の種類に基づく特徴を利用し、以下の公知の置換基変換方法を適用して製造することができる。

1. 還元反応

ケトンの水酸基への還元、アジド基のアミノ基への還元、不飽和アルキル基の飽和アルキル基への還元等の反応は、特許文献1の第4製法に準拠して行なう事ができる。より好ましい方法として水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、ジイソブチルアルミニウムヒドリド、又はリチウムアルミニウムヒドリド等の還元剤を用いる方法や、水素雰囲気下或いはギ酸アンモニウム等の水素供与剤存在下、パラジウム(Pd)、白金(Pt)又はニッケル(Ni)等を用いて接触還元する方法が挙げられる。

2. 水酸基、アミノ基のアシル化反応

水酸基、アミノ基のアシル化反応は、ヒドロキシ化合物あるいはアミン化合物とその反応対応量の酸クロリド化合物あるいは酸無水物とを、ジメチルアミノピリジン等の存在下若しくは非存在下、ジクロロメタン、DCE、ピリジン、THF又はTol等の反応に不活性な溶媒中室温乃至加温下反応させることで行なわれる。または、ヒドロキシ化合物とその反応対応量のカルボン酸化合物とをWSCl<sub>2</sub>、HOBt、CDI等の縮合剤やジメチルアミノピリジン等の反応促進剤、TEA等の有機塩基の存在下若しくは非存在下、DMF等の反応に不活性な溶媒中室温乃至加温下反応させることでも行なわれる。水酸基が2つ以上存在する場合、適宜保護基を用いる事により所望の位置に選択的に反応を行なうこともできる。ジヒドロキシ化合物はCDI等を用いる事で、環状炭酸化合物(サイクリックカルボネート化合物)に導く事もできる。水酸基、アミノ基を複数有している化合物の場合は、その全てをアシル化しても良いし、また、一部をアシル化しても良い。

3. 加水分解反応

エステル化合物をヒドロキシ化合物およびカルボン酸化合物へ加水分解する反応は特許文献1の第8製法に準拠して行なう事ができる。より好ましい方法として、THF中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基を用いることで行なわれる。

4. 1, 2-ジヒドロキシ化合物のアルデヒド化合物への変換

1, 2-ジヒドロキシ化合物を、アルデヒド化合物へと変換する反応は、過ヨウ素酸あるいはその塩、四酢酸鉛等の酸化剤を用いて、THF、水、メタノール等反応に不活性な溶媒中、1, 2-ジヒドロキシエチル基を酸化的に開裂させる事で行なわれる。得られたアルデヒド化合物は、ジクロロメタン等の反応に不活性な溶媒中、特許文献1の第5製法に準拠した方法を用いる事により、アミン化合物に誘導する事ができる。

【0 0 3 3】

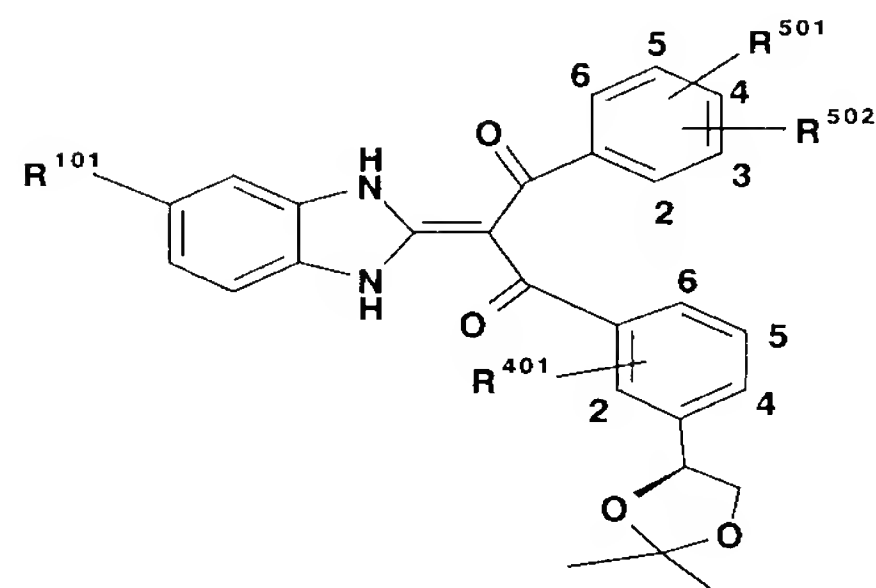
本発明化合物は、遊離化合物、その製薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、あるいは結晶多形の物質として単離され、精製される。本発明化合物(I)の製薬学的に許容される塩は、常法の造塩反応に付すことにより製造することもできる。

単離、精製は、抽出、分別結晶化、各種分画クロマトグラフィー等通常の化学操作を適用して行なわれる。

各種の異性体は、適当な原料化合物を選択することにより、あるいは異性体間の物理化学的性質の差を利用して分離することができる。例えば、光学異性体は適当な原料を選択することにより、あるいはラセミ化合物の分離法（例えば、一般的な光学活性な塩基又は酸とのジアステレオマー塩に導き、光学分割する方法、キラルカラム等を用い分取する方法等）により、立体化学的に純粋な異性体に導くことができる。

以上、本製造法と同様にして後述の実施例化合物の他に下表の化合物が得られる。また当該下表中一部の化合物を得た。

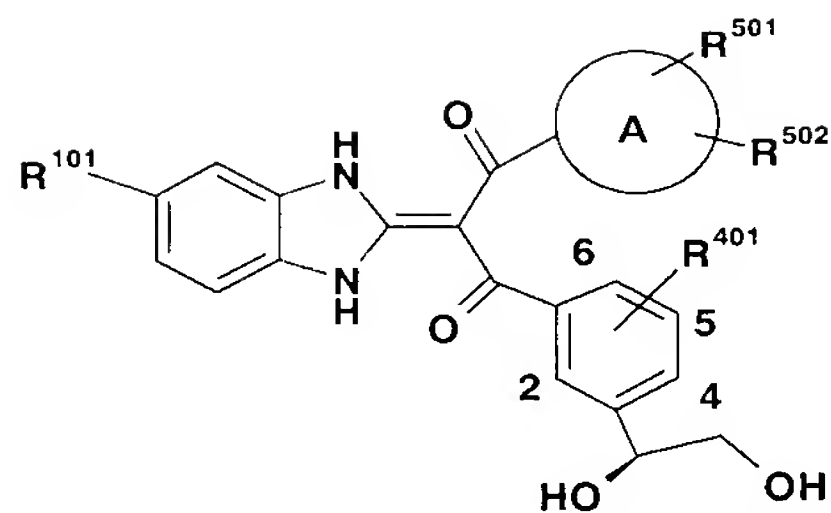
【 0 0 3 4 】  
【表 1】



No.	R <sup>101</sup>	R <sup>401</sup>	R <sup>501</sup>	R <sup>502</sup>
P-1	H	H	3-F	H
P-2	H	2-F	3-F	H
P-3	H	2-F	3-CN	H
P-4	H	2-F	2-Me	H
P-5	H	2-F	3-Me	H
P-6	H	2-F	2-Cl	H
P-7	H	2-F	2-F	H
P-8	H	2-F	H	H
P-9	H	2-F	3-Cl	H
P-10	H	H	3-F	H
P-11	H	4-F	3-F	H
P-12	H	2-Me	3-F	H
P-13	F	2-F	3-F	H
P-14	H	2-F	3-MeO	H
P-15	H	4-F	3-F	5 - F
P-16	H	4-F	2-Cl	H

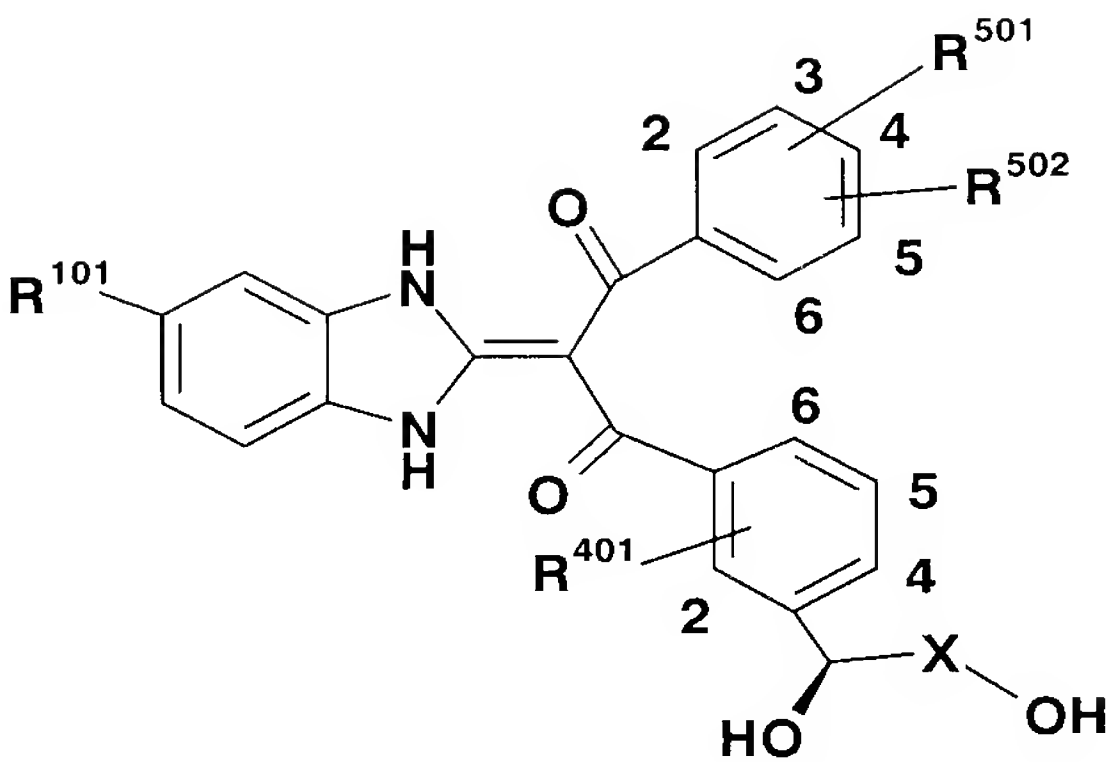
【 0 0 3 5 】

【表 2】



No.	R <sup>101</sup>	R <sup>401</sup>	R <sup>501</sup>	R <sup>502</sup>	A環
P-17	H	2-nBu	3-F	H	Ph
P-18	H	4-F	H	H	Ph
P-19	H	2-MeO	3-F	H	Ph
P-20	H	2-Cl	3-F	H	Ph
P-21	H	2-Me	3-F	5 - F	Ph
P-22	H	2-Me	3-Cl	H	Ph
P-23	H	2-Me	2-Cl	H	Ph
P-24	H	2-Me	3-Me	H	Ph
P-25	H	2-Me	H	H	Ph
P-26	H	2-Me	2-F	H	Ph
P-27	H	2-Cl	3-F	5 - F	Ph
P-28	H	2-Cl	3-Cl	H	Ph
P-29	Py3CH <sub>2</sub> O	2-F	3-F	5 - F	Ph
P-30	H	4-F	4-Cl	H	Ph
P-31	H	2-Cl	3-F	5 - F	Ph
P-32	H	2-F	3-F	5 - F	Ph
P-33	H	2-F	H	H	Py3
P-34	H	2-Cl	2-Cl	H	Ph
P-35	H	2-Cl	H	H	Ph
P-36	H	2-Cl	2-F	H	Ph
P-37	H	2-Cl	3-CN	H	Ph
P-38	H	4-F	H	H	Ph
P-39	H	4-F	3-Me	H	Ph
P-40	H	4-F	3-Br	H	Ph

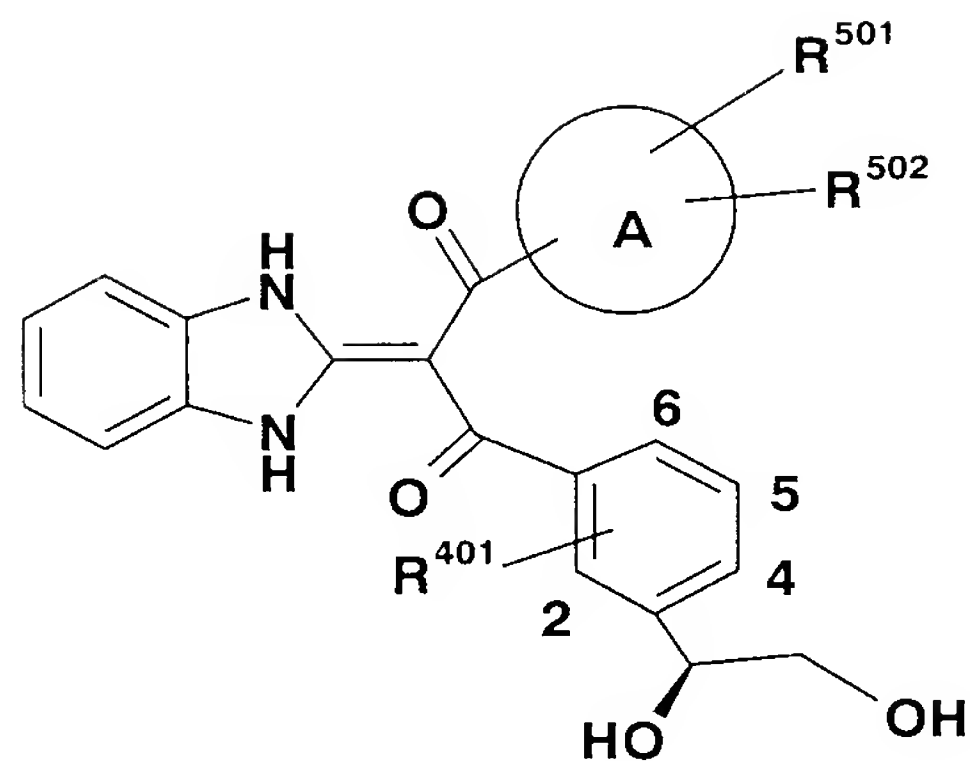
【表 3】



No.	R <sup>101</sup>	R <sup>401</sup>	R <sup>501</sup>	R <sup>502</sup>	X
P-41	H	H	3-F	H	—CH <sub>2</sub> —
P-42	H	H	3-F	5 - F	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —
P-43	H	4-F	3-F	H	—CH <sub>2</sub> —
P-44	H	2-F	3-F	H	—CH <sub>2</sub> —
P-45	H	2-Me	3-F	5 - F	—CH <sub>2</sub> —
P-46	H	H	3-F	H	—CH <sub>2</sub> —
P-47	H	2-F	H	H	—CH <sub>2</sub> —
P-48	H	Bu	3-F	H	—CH <sub>2</sub> —
P-49	H	2-F	3-Cl	H	—CH <sub>2</sub> —
P-50	F	2-F	3-F	H	—CH <sub>2</sub> —
P-51	H	2-F	3-CN	H	—CH <sub>2</sub> —
P-52	Py3CH <sub>2</sub> O	2-F	3-MeO	H	—CH <sub>2</sub> —



【表 4】



No.	R <sup>401</sup>	R <sup>501</sup>	R <sup>502</sup>	A 環
P-53	2-Me	2-Cl	H	Ph
P-54	2-F	3-Me	H	Ph
P-55	2-Cl	3-Cl	H	Ph
P-56	2-F	2-Me	H	Ph
P-57	4-F	2-Cl	H	Ph
P-58	4-F	3-Cl	H	Ph
P-59	2-MeO	3-F	H	Ph
P-60	2-Me	3-F	H	Ph
P-61	2-Cl	3-F	H	Ph
P-62	4-F	3-F	5 - F	Ph
P-63	2-Me	3-Cl	H	Ph
P-64	2-F	2-Cl	H	Ph
P-65	2-Me	3-Me	H	Ph
P-66	2-F	3-MeO	H	Ph
P-67	2-Me	H	H	Ph
P-68	2-F	2-F	H	Ph
P-69	2-Me	2-F	H	Ph
P-70	2-Cl	3-F	5 - F	Ph
P-71	4-F	4-Cl	H	Ph
P-72	2-Cl	3-Me	H	Ph
P-73	2-F	3-F	5 - F	Ph
P-74	2-F	H	H	Py3
P-75	2-Cl	4-Cl	H	Ph
P-76	2-Cl	H	H	Ph
P-77	2-Cl	2-F	H	Ph
P-78	2-Cl	3-CN	H	Ph
P-79	2-Cl	H	H	Ph
P-80	4-F	3-Me	H	Ph
P-81	4-F	3-Br	H	Ph

【0038】

本発明有効成分並びに本発明化合物又はその製薬学的に許容され得る塩は単独でも医薬として供しうるが通常1種又は2種以上の有効成分を、当分野において通常用いられている薬剤用担体、賦形剤等を用いて通常使用されている方法によって調製することができる。投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、又は、関節内、

静脈内、筋肉内等の注射剤、坐剤、点眼剤、眼軟膏、経皮用液剤、軟膏剤、経皮用貼付剤、経粘膜液剤、経粘膜貼付剤、吸入剤等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、1種又は2種以上の有効成分を、少なくとも1種の不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、及び/又はメタケイ酸アルミン酸マグネシウム等と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、安定化剤、溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、フタレートなどの糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤又はエリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水又はエタノールを含む。当該液体組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化剤、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤は、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤又は乳濁剤を含有する。水性の溶液剤又は懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水又は生理食塩液が含まれる。非水溶性の溶液剤又は懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール又はオリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、又はポリソルベート80（局方名）等がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、又は溶解補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解又は懸濁して使用することもできる。

経鼻剤等の経粘膜剤は固体、液体又は半固体状のものが用いられ、従来公知の方法に従って製造することができる。例えば公知のpH調整剤、防腐剤、増粘剤や賦形剤が適宜添加され、固体、液体若しくは半固体状に成形される。経鼻剤は通常のスプレー器具、点鼻容器、チューブ、又は鼻腔内挿入具等を用いて投与される。

通常経口投与の場合、1日の投与量は、体重当たり約0.001～100mg/kg、好ましくは0.1～30mg/kg、更に好ましくは0.1～10mg/kgが適当であり、これを1回であるいは2乃至4回に分けて投与する。静脈内投与される場合は、1日の投与量は、体重当たり約0.0001～10mg/kgが適当で、1日1回乃至複数回に分けて投与する。また、経粘膜剤としては、体重当たり約0.001～100mg/kgを1日1回乃至複数回に分けて投与する。投与量は症状、年齢、性別等を考慮して個々の場合に依じて適宜決定される。

【0039】

【実施例】

以下、実施例に基づき本発明を更に詳細に説明する。本発明化合物は下記実施例に記載の化合物に限定されるものではない。また原料化合物の製法を参考例に示す。

なお、明細書中の略号は、以下の通りである。

F A : F A B - M S ( M + H ) <sup>+</sup> ; F N : F A B - M S ( M - H ) <sup>-</sup> ; F A B - M S は高速原子衝撃イオン化質量分析法による測定値 ; E S + は E S I + ; E S - は E S I - ; E I : E I - M S ; E I - M S は電子衝撃イオン化質量分析法による測定値 ; N 1 : N M R ( D M S O - d <sub>6</sub> , T M S 内部標準 ) の特徴的ピーク δ p p m ; N 2 : N M R ( C D C l <sub>3</sub> , T M S 内部標準 ) の特徴的ピーク δ p p m ; b r s : ブロードな singlet ; m p : 融点 ; [ α ] <sub>D</sub> : 25℃における旋光度 ( c : 濃度 ( g 溶質 / 100 c m <sup>3</sup> ) M e O H : 測定溶媒 ) ; C N 又は N C : シアノ ; v i n : ビニル ; P h : フェニル ; M e : メチル ; d i M e : ジメチル ; E t : エチル ; i P r : イソプロピル ; c P r : シクロプロピル ; c B u : シクロブチル ; n B u : ブチル ; c H e x : シクロヘキシル ; A c

：アセチル；diCl：ジクロロ；diF：ジフルオロ；triF：トリフルオロ；diOH：ジヒドロキシ；Py：ピリジル；Py3：ピリジル－３－イル；Py4：ピリジル－４－イル；-Py5：ピリジル－５－イル；dixr4：ジオキソラン－４－イル；Thiop：チオフェン；Thiop2：チオフェン－２－イル；Thiop3：チオフェン－３－イル；pheny：フェニレン；yl：イル；diyl：ジイル；oxal：シュウ酸塩；Rex：参考例；Rex No.：参考例番号；Ex：実施例；Ex No.：実施例番号；DATA：理化学的性状

参考例１－１の化合物は公知化合物である。

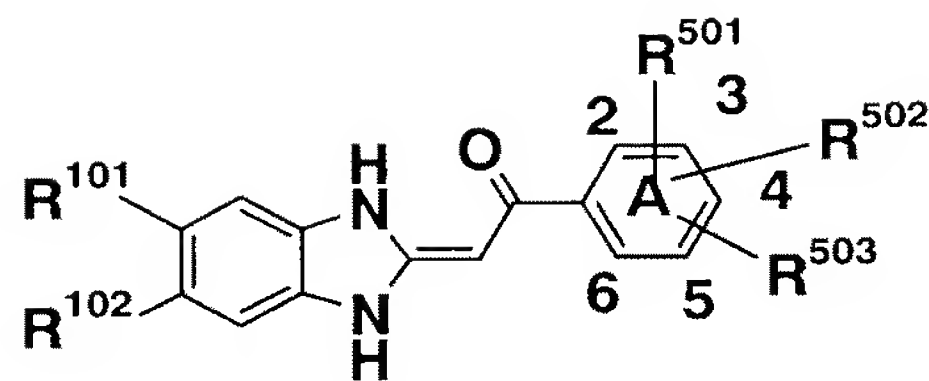
参考例１－２

２－メチル－１Ｈ－ベンズイミダゾール４．０ｇおよびTEA１３．９ｍＬをDiglyme ４０ｍＬに溶解し、２－クロロ安息香酸クロリド１７．５ｇを滴下した。反応混合物を１００℃で３時間攪拌した。室温まで冷却した反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出し無水硫酸ナトリウムで乾燥及び濃縮後、橙色油状物質を得た。これをメタノール６０ｍＬに溶解し、モルホリン７．９ｍＬを加えた後、３．５時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、水を加え１時間攪拌した。生じた析出物をろ取し、冷水で洗浄した後乾燥することで淡黄色粉末晶の１－（２－クロロフェニル）－２－（１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イリデン）エタノン（参考例１－２）６．１ｇ（７５％）を得た。ES＋：２７１

同様にして、表５及び表６に示す化合物を製造した。

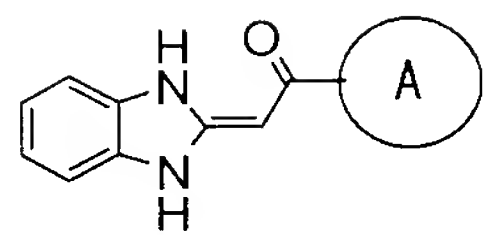
【００４０】

【表 5】



Rex No.	R <sup>101</sup>	R <sup>102</sup>	R <sup>501</sup>	R <sup>502</sup>	R <sup>503</sup>	DATA	Rex No.	R <sup>101</sup>	R <sup>102</sup>	R <sup>501</sup>	R <sup>502</sup>	R <sup>503</sup>	DATA
1-1	H	H	3F	5-F	H	公知	1-24	H	H	3-F	5-Br	H	FA:335:333(1:1)
1-2	H	H	2-Cl	H	H	ES+:271	1-25	H	H	3-F	5-Cl	H	FA: 289
1-3	H	H	2-F	H	H	FA: 255	1-26	H	H	3-Cl	4-F	H	FA: 289
1-4	H	H	2-Me	H	H	ES+:251	1-27	H	H	2-Cl	5-F	H	精製せず
1-5	H	H	3-F	H	H	FA: 255	1-28	H	H	3-Br	4-F	H	FA:335:333(1:1)
1-6	H	H	3-CN	H	H	ES+:262	1-29	H	H	3-Cl	4-Cl	H	精製せず
1-7	H	H	3-MeO	H	H	ES+: 567	1-30	H	H	2-F	3-F	H	FA: 273
1-8	H	H	3-Me	H	H	ES+:251	1-31	H	H	2-F	6-F	H	ES+:273
1-9	H	H	3-Cl	H	H	ES+:271, 273	1-32	H	H	3-F	4-F	H	FA: 273
1-10	H	H	3- MeOCO	H	H	N1: 3.91(3H, s), 6.08(1H, s)	1-33	H	H	3-Cl	5-Cl	H	FA: 305
1-11	H	H	3-vinyl	H	H	FA: 263	1-34	H	H	3-F	5-CF <sub>3</sub>	H	FA: 323
1-12	H	H	4-F	H	H	ES+:255	1-35	H	H	2-F	3-F	5-F	精製せず
1-13	H	H	4-Cl	H	H	ES+:271, 273	1-36	H	H	3-F	4-F	5-F	FA: 291
1-14	H	H	4-Me	H	H	ES+:251	1-37	F	H	3-F	5-Cl	H	ES+:307
1-15	H	H	4-CN	H	H	FA:262	1-38	F	H	3-F		H	FA: 273
1-16	H	H	3-CF <sub>3</sub>	4-F	H	ES+:323	1-39	F	H	3-F	5-F	H	FA:291
1-17	H	H	3-F	4-Cl	H	ES+:289	1-40	F	F	3-F	5-Cl	H	ES+:325
1-18	H	H	2-Me	3-F	H	ES+:269	1-41	F	F	3-F	5-F	H	ES+:309
1-19	H	H	2-MeO	5-F	H	ES+:285	1-42	F	H	3-F	5-F	H	ES+:307
1-20	H	H	3-Me	4-F	H	FA: 269	1-43	F	Cl	3-F	5-Cl	H	ES+:341
1-21	H	H	2-Me	5-Cl	H	FA: 285	1-44	F	Cl	3-F	5-F	H	ES+:325
1-22	H	H	2Me	3-Me	H	ES+:265	1-50	H	H	3-Br	H	H	FA:316:314(1:1)
1-23	H	H	3Me	5-Me	H	FA: 263							

【表 6】



Rex No.	A 環	DATA
1-45	2-CF <sub>3</sub> -Py5	ES+:306
1-46	Thiop2	ES+:243
1-47	2-F-Py4	ES+:256
1-48	2,6-diCl-Py4	FA: 306
1-49	Thiop3	ES+:243

【 0 0 4 2 】

参考例 2－1

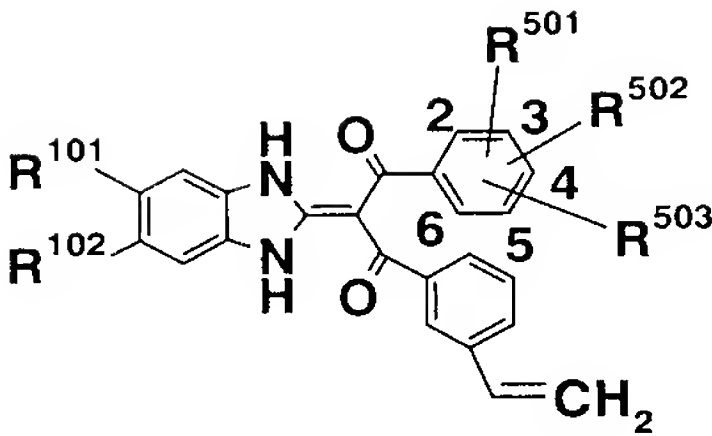
3－ビニル安息香酸 1.54 g および触媒量の DMF を含む塩化メチレン溶液 30 ml 中にシュウ酸クロリド 3.8 g を徐々に滴下し約 2 時間室温攪拌した後、適量の T o l を注ぎ減圧留去することにより 3－ビニル安息香酸クロリドを調製した。これを少量の D i g l y m e に溶解させ、別途予製した 1－（3，5－ジフルオロフェニル）－2－（1，3－ジヒドロ－2 H－ベンズイミダゾール－2－イリデン）エタノン 0.82 g および T E A 1.4 ml を含む d i g l y m e 溶液 5 ml 中に、70℃加温下にて徐々に滴下した。滴下後 100℃まで加温し約 25 分間加熱させ、精製水 0.1 ml を添加後さらに 175℃まで昇温させ約 25 分間加熱させた。重曹水を注ぎ酢酸エチルで数回抽出し無水硫酸マグネシウムにて乾燥および濃縮後、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、酢酸エチルーヘキサン（1：3）溶出部より黄色発泡体の 1－（3，5－ジフルオロフェニル）－2－（1，3－ジヒドロ－2 H－ベンズイミダゾール－2－イリデン）－3－（3－ビニルフェニル）プロパン－1，3－ジオン 0.83 g（参考例 2－1）（68％）を得た。F A：403

同様にして表 7～9 に示す化合物を製造した。

【 0 0 4 3 】

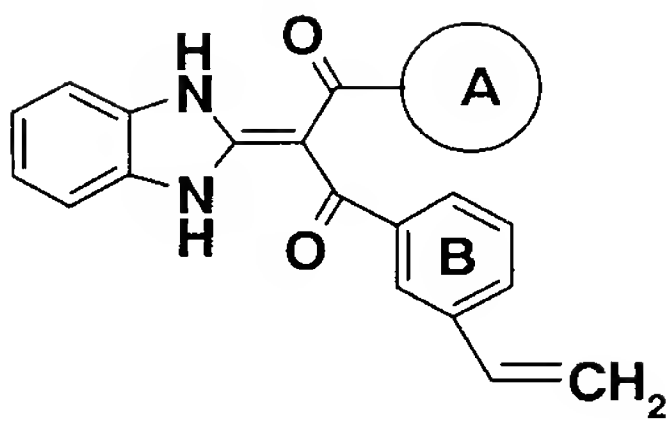


【表 7】



Rex No.	R <sup>501</sup>	R <sup>502</sup>	R <sup>503</sup>	R <sup>101</sup>	R <sup>102</sup>	DATA	Rex No.	R <sup>501</sup>	R <sup>502</sup>	R <sup>503</sup>	R <sup>101</sup>	R <sup>102</sup>	DATA
2-1	3,5-diF	5-F	H	H	H	FA:403	2-22	3-Me	5-Me	H	H	H	ES+:395
2-2	2-Cl	H	H	H	H	ES+:401	2-23	3-F	5-Br	H	H	H	FA:465
2-3	2-F	H	H	H	H	ES+:385	2-24	3-F	5-Cl	H	H	H	FA:419
2-4	2-Me	H	H	H	H	ES+:381	2-25	3-Cl	4-F	H	H	H	FA:419
2-5	3-F	H	H	H	H	FA:385	2-26	2-Cl	5-F	H	H	H	ES+:419
2-6	3-CN	H	H	H	H	ES+:392	2-27	3-Br	4-F	H	H	H	ES+:463
2-7	3-OMe	H	H	H	H	FA:397	2-28	3-Cl	4-Cl	H	H	H	ES+:435
2-8	3-Me	H	H	H	H	ES+:381	2-29	2-F	3-F	H	H	H	ES+:403
2-9	3-Cl	H	H	H	H	ES+:401	2-30	2-F	6-F	H	H	H	ES+:403
2-10	3- MeOCO	H	H	H	H	ES+:425	2-31	3-F	4-F	H	H	H	精製せず
2-11	4-F	H	H	H	H	ES+:385	2-32	3-Cl	5-Cl	H	H	H	ES+:435, 437
2-12	4-Cl	H	H	H	H	ES+:401, 403	2-33	3-F	5-CF <sub>3</sub>	H	H	H	FA:453
2-13	4-Me	H	H	H	H	ES+:381	2-34	2-F	3-F	5-F	H	H	ES+:421
2-14	4-CN	H	H	H	H	ES+:392	2-35	3-F	4-F	5-F	H	H	FA:421
2-15	3-CF <sub>3</sub>	4-F	H	H	H	ES+:453	2-36	3-F	5-Cl	H	F	H	ES+:437
2-16	3-F	4-Cl	H	H	H	ES+:419	2-37	3-F	5-F	H	F	H	ES+:421
2-17	2-Me	3-F	H	H	H	ES+:399	2-38	3-F	5-Cl	H	F	F	ES+:455
2-18	2-MeO	5-F	H	H	H	ES+:415	2-39	3-F	5-F	H	F	F	ES+:439
2-19	3-Me	4-F	H	H	H	ES+:399	2-40	3-F	5-F	H	Cl	H	精製せず
2-20	2-Me	5-Cl	H	H	H	ES+:415	2-41	3-F	5-Cl	H	F	Cl	ES+:471
2-21	2-Me	3-Me	H	H	H	ES+:395	2-42	3-F	5-F	H	F	Cl	ES+:455

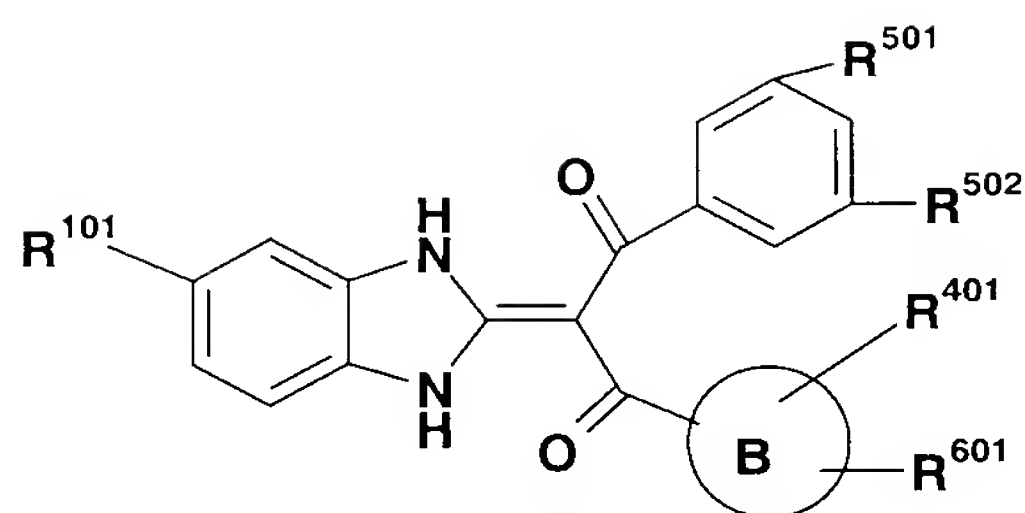
【表 8】

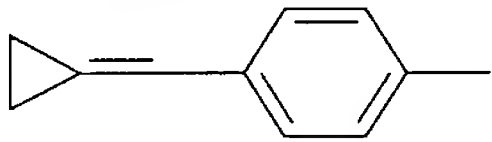
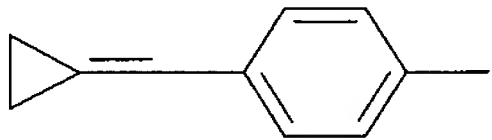


Rex No.	A 環	DATA
2-44	2-CF <sub>3</sub> -Py5	ES+:436
2-45	Thiop2	ES+:373
2-46	2-F-Py4	ES+:386
2-47	2,6-diCl-Py4	ES+:436
2-48	Thiop3	ES+:373



【表 9】



Rex No.	R <sup>501</sup>	R <sup>502</sup>	R <sup>601</sup> - B 環	R <sup>401</sup>	R <sup>101</sup>	DATA
2-49	F	F	3-EtOCOCH=CH-Ph-	H	H	FA:475
2-50	F	H	3-ClCH <sub>2</sub> -Ph-	H	H	FA:407
2-51	F	F	3-ClCH <sub>2</sub> -Ph-	H	H	FA:425
2-52	F	H	3-Ac-Ph-	H	H	FN:399
2-53	F	F	3-Ac-Ph-	H	H	FA:419
2-54	F	F	5-Ac-Thiop2	H	H	FA:425
2-55	F	H	3-MeCH=CH-Ph-	2-F	H	FA:417
2-56	F	F	4-vin-Ph-	H	H	ES+:403
2-57	F	F	3-vin-Ph-	6-F	H	ES+:421
2-58	F	F	4-vin-Ph-	H	F	ES+:421
2-59	F	F	2-vin-Ph-	H	H	ES+:403
2-60	F	F	3-vin-Ph-	2-F	H	ES+:421
2-61	F	F	3-vin-Ph-	4-F	H	ES+:421
2-62	F	F	3-vin-Ph-	5-F	H	ES+:421
2-63	H	H	3-vin-Ph-	H	H	ES+:367
2-64	F	H	3-vin-Ph-	2-F	H	ES+:403
2-65	F	H	3-vin-Ph-	4-F	H	ES+:403
2-66	F	F		H	H	ES+:429
2-67	F	H		H	H	ES+:411
2-68	F	H	3-vin-Ph-	2,4-diF	H	ES+:421

【 0 0 4 6 】

参考例 3

4-クロロ-5-フルオロベンゼン-1,2-ジアミン 4.68 g を含むエタノール溶液 50 ml 中に, エタノール 10 ml に溶かしたオルト酢酸エチル 4.96 g を加え, 4 時間加熱還流した。反応液を濃縮後, 生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し, クロロホルム-メタノール (10 : 1) 溶出部より, 5-クロロ-6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンズイミダゾールを 2.10 g (39%) 得た。ES+: 185

参考例 4

テトラメチルピペリジン 4.73 ml を含む THF 溶液 100 ml に, -78℃下, 1

． 5 9 M の n - ブチルリチウム - THF 溶液 1 7 . 6 2 m l を滴下した。 - 1 0 ° C で 1 0 分間攪拌した後、 - 7 8 ° C へ冷却し、THF 2 0 m l に溶かした 2 , 4 - ジフルオロ安息香酸 t e r t - ブチル 5 . 0 0 g を加え、1 時間攪拌した。続いて、DMF 7 . 2 3 m l を滴下し 1 時間攪拌した後、酢酸 5 . 3 4 m l を加え室温へ昇温した。適量の精製水を注ぎ酢酸エチルで抽出し無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。濃縮後、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン - 酢酸エチル ( 2 0 : 1 ~ 1 0 : 1 ) 溶出部より、2 , 4 - ジフルオロ - 3 - ホルミル安息香酸 t e r t - ブチル ( 参考例 4 - 1 ) 5 . 6 5 g ( 1 0 0 % ) を得た。

N 2 : 1 . 6 0 ( 9 H , s ) , 7 . 0 4 ( 1 H , m ) , 8 . 1 4 ( 1 H , m ) , 1 0 . 3 8 ( 1 H , s )

同様にして、以下の参考例 4 - 2 、 4 - 3 に示される化合物を得た。

参考例 4 - 2 2 - フルオロ - 3 - ホルミル安息香酸 t e r t - ブチル F A : 2 2 5

N 2 1 . 6 2 ( 9 H , s ) 7 . 3 2 ( 1 H , t , J = 8 H z ) 8 . 0 8 ( 2 H , m ) 1 0 . 4 2 ( 1 H , s )

参考例 4 - 3 3 - ( 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサラン - 4 - イル ) - 2 - フルオロベンズアルデヒド F A : 2 2 5

【 0 0 4 7 】

参考例 5

メチルトリフェニルホスホニウムヨード 8 . 1 3 g を含む THF 溶液 9 0 m l に、 - 7 8 ° C 下、1 . 5 9 M の n - ブチルリチウム - THF 溶液 9 . 5 0 m l を滴下した。0 ° C で 1 0 分間攪拌した後、 - 7 8 ° C へ冷却し、THF 1 0 m l に溶かした 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - ホルミル安息香酸 t e r t - ブチル 2 . 4 4 g を加えた。4 0 分後、室温へ昇温し 1 時間攪拌し、適量の飽和塩化アンモニウム水溶液および精製水を注ぎ酢酸エチルで抽出し無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。濃縮後、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン - 酢酸エチル ( 5 0 : 1 ) 溶出部より、2 , 4 - ジフルオロ - 3 - ビニル安息香酸 t e r t - ブチル ( 参考例 5 - 1 ) 1 . 2 0 g ( 5 0 % ) を得た。E S - : 2 3 9

同様にして、以下の参考例 5 - 2 から 5 - 5 及び、表 1 0 に示される化合物を得た。

参考例 5 - 2 2 - フルオロ - 3 - プロペ - 1 - エン - 1 - イル安息香酸 t e r t - ブチル E I : 2 3 6 、

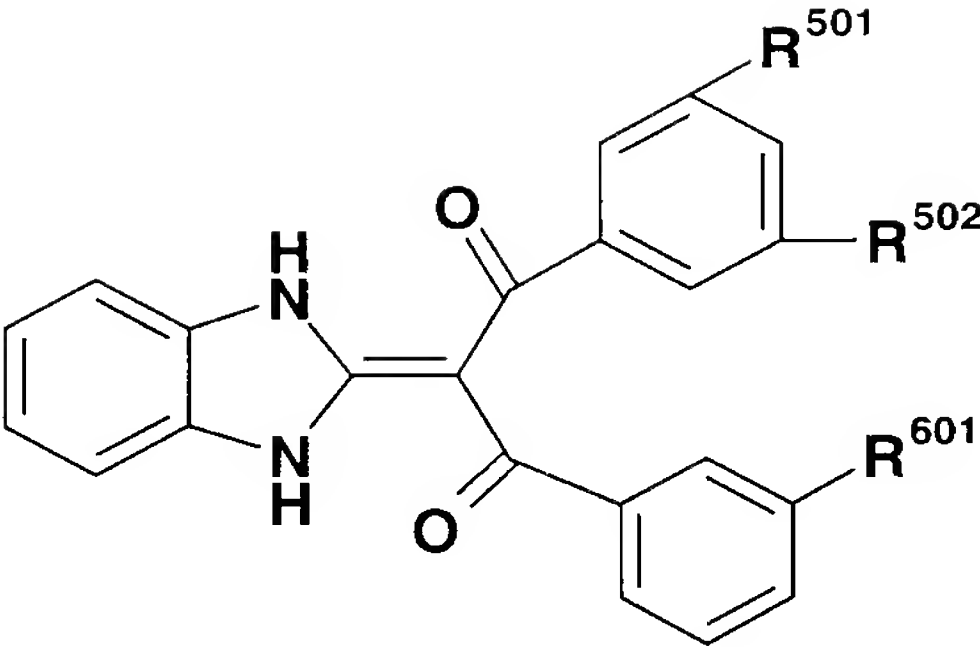
参考例 5 - 3 3 - ( シクロプロピリデンメチル ) 安息香酸 メチル F A : 1 8 9 、

参考例 5 - 4 2 - メトキシ - 3 - ビニル安息香酸 メチル F A : 1 9 3 、

参考例 5 - 5 1 - ブロモ - 2 - フルオロ - 3 - ビニルベンゼン F A : 2 0 2

【 0 0 4 8 】

【表 1 0】



Rex No.	R <sup>501</sup>	R <sup>502</sup>	R <sup>601</sup>	DATA
5-6	F	H	-CH=C(Me) <sub>2</sub>	FA: 413
5-7	F	H	-CH=CH(Me)	FA: 399
5-8	F	H	-CH=CHCN	FA: 410
5-9	F	H	-CH=CH-Ph	ES+:461
5-10	F	F	-C(=CH <sub>2</sub> )-Me	精製せず
5-11	F	H	-CH=CH-iPr	FA:427
5-12	F	H	-CH=CHCH <sub>2</sub> OMe	ES+:429
5-13	F	F	-CH=CHEt	ES+:431
5-14	F	H	-CH=CHCH <sub>2</sub> N(Me) <sub>2</sub>	ES+:442
5-15	F	H	-CH=CH-cBu	ES+:439
5-16	F	F	-CH=CH-cHex	ES+:485
5-17	F	H	-CH=CH-cPr	FA:425

【 0 0 4 9 】

参考例 6

2，4－ジフルオロ－3－ビニル安息香酸 tert－ブチル 1．33 g を含むジクロロメタン溶液 30 m 中に、トリフルオロ酢酸 4．27 ml を加え、5 時間攪拌した。溶媒留去後、適量の精製水および飽和重曹水溶液を注ぎ、水層をジエチルエーテルで洗浄した。水層に 1 M の塩酸水溶液を pH 1 になるまで加え、ジエチルエーテルで抽出し無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。濃縮後、2，4－ジフルオロ－3－ビニル安息香酸（参考例 6－1） 964 mg（95％）を得た。

N 2：7．93（m， 1H）， 6．98（m， 1H）， 6．74（dd， 1H， J＝12Hz， 18Hz）， 6．11（dd， 1H， J＝1Hz， 18Hz）， 5．68（dd， 1H， J＝1Hz， 12Hz）

同様にして、2－フルオロ－3－プロペ－1－エン－1－イル安息香酸（参考例 6－2）を得た。F N：179

参考例 7

3－〔2－（1，3－ジヒドロ－2H－ベンズイミダゾール－2－イリデン）－3－（3－フルオロフェニル）－3－オキソプロパノイル〕ベンズアルデヒド 300 mg およびアセトン 69 μl を含む THF 溶液 10 ml 中に、－78℃下、1．0 M のナトリウムヘキサメチレンジシラザン－THF 溶液を滴下し、15 分間攪拌した。適量の飽和塩化アンモニウム水溶液および精製水を注ぎ酢酸エチルで抽出し無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。濃縮後、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサネ－酢酸エチル（2：1～1：2）溶出部より、2－（1，3－ジヒドロ－2H－ベンズイミダゾール－2－イリデン）－1－（3－フルオロフェニル）－3－〔3－（1－ヒドロキシ

ー3ーオキソブチル)フェニル] プロパンー1, 3ージオン(参考例7ー1) 184 mg (53%)を得た。ES+: 445

同様にして、1ー{3ー[2ー(1, 3ージヒドロー2Hーベンズイミダゾールー2ーイリデン)ー3ー(3ーフルオロフェニル)ー3ーオキソプロパノイル]ベンゾイル}ー2ーヒドロキシプロピルアセテート(参考例7ー2)を得た。ES+: 459

### 【0050】

#### 参考例8

1ー(3ーアセチルフェニル)ー3ー(3, 5ージフルオロフェニル)ー2ー(1, 3ージヒドロー2Hーベンズイミダゾールー2ーイリデン)プロパンー1, 3ージオン 4.18 gを含む酢酸溶液80 ml中に臭素0.57 mlを徐々に滴下後、25%臭化水素ー酢酸溶液5 mlを添加しそのまま約1時間室温攪拌した。減圧下にて溶媒留去して生じた残渣に適量の重曹水を注ぎ、酢酸エチルにて数回抽出後、得られた有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥および濃縮することにより、 $\alpha$ ーブロモケトン中間体を得た。この中間体は精製することなくDMSO 50 ml中に溶解させ、酢酸カリウム2.16 gを添加後、約4時間室温攪拌した。反応液に適量の飽和塩化アンモニウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで数回抽出し無水硫酸マグネシウムにて乾燥および濃縮後、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、酢酸エチルーヘキサン(1:2)溶出部より緑黄色発泡体2ー{3ー[3ー(3, 5ージフルオロフェニル)ー2ー(1, 3ージヒドロー2Hーベンズイミダゾールー2ーイリデン)ー3ーオキソプロパノイル]フェニル}ー2ーオキソエチルアセテート2.62 g (55%)を得た。FA: 477

#### 参考例9

テトラブチルアンモニウムフルオリド7.8 gとモレキュラーシーブ4A 24 gを含むTHF溶液25 mLをアルゴン雰囲気下室温にて12時間攪拌した。0℃に冷やした後、3ー[2ー(1, 3ージヒドロー2Hーベンズイミダゾールー2ーイリデン)ー3ー(3ーフルオロフェニル)ー3ーオキソプロパノイル]ベンズアルデヒド300 mgとジフェニル(2, 2, 2ートリフルオロエチル)フォスフィンオキシド1.7 gを含むTHF溶液20 mLを滴下した。室温で5時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を水洗、無水硫酸ナトリウムにて乾燥および濃縮後、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、酢酸エチルーヘキサン(1:3)溶出部より黄色粉末の2ー(1, 3ージヒドロー2Hーベンズイミダゾールー2ーイリデン)ー1ー(3ーフルオロフェニル)ー3ー{3ー[(1Z)ー3, 3, 3ートリフルオロプロプー1ーエンー1ーイル]フェニル}プロパンー1, 3ージオン201 mg (57%)を得た。FA: 453

### 【0051】

#### 参考例10

1ー(3, 5ージフルオロフェニル)ー2ー(1, 3ージヒドロー2Hーベンズイミダゾールー2ーイリデン)ー3ー[3ー(ヒドロキシメチル)フェニル]プロパンー1, 3ージオン2.11 gを含むジクロロメタン溶液20 ml中に、二酸化マンガン13.55 gを加え、4.5時間攪拌した。セライトろ過、濃縮の後、生じた残渣をヘキサンー酢酸エチルにより結晶化し、3ー[3ー(3, 5ージフルオロフェニル)ー2ー(1, 3ージヒドロー2Hーベンズイミダゾールー2ーイリデン)ー3ーオキソプロパノイル]ベンズアルデヒド(参考例10ー1)1.09 g (52%)を得た。FA: 405

同様にして、1ー[3ー(2, 2ージメチルー1, 3ージオキソランー4ーイル)ー2ーフルオロフェニル]ー3ーピリジンー3ーイルプロパンー1, 3ージオン(参考例10ー2)を得た。FA: 344

#### 参考例11

3ー(2, 2ージメチルー1, 3ージオキソランー4ーイル)ー2ーフルオロ安息香酸エチル5.46 gをTHF 100 mlに溶解し、0℃に冷却した後、1N水酸化ナトリ

ウム水溶液40.8mlをゆっくり加えた。室温に昇温し、さらに17時間攪拌した。THFを留去した後、残渣を0℃に冷却し、PH3-4になるまで酢酸をゆっくり加えた。ジエチルエーテルで抽出し、硫酸ナトリウムにて乾燥および濃縮し、Tolで3回共沸することにより、3-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)-2-フルオロ安息香酸(参考例11-1)4.66g(95%)を得た。FN:239

同様にして表11に示される参考例11-2及び参考例11-13の化合物を製造した。なお、参考例11-6から11-12の化合物は、対応する光学活性な原料を用いて製造した。

#### 参考例12

1-[3-(クロロメチル)フェニル]-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)プロパン-1,3-ジオン100mgを含むDMSO溶液2ml中に酢酸カリウム35mgを添加後、室温下にて約2日間攪拌した。反応液に適量の飽和塩化アンモニウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで数回抽出し無水硫酸マグネシウムにて乾燥および濃縮後、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン(1:2)溶出部より黄色油状物90mgを得た。これを0℃にて少量の酢酸エチル-ヘキサン(1:3)から結晶化させることにより、黄色結晶の3-[3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-オキソプロパノイル]ベンジルアセテート(参考例12-1)68mg(64%)を得た。FA:449

同様にして3-[2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-(3-フルオロフェニル)-3-オキソプロパノイル]ベンジルアセテート(参考例12-2)を得た。FA:431

【0052】

#### 参考例13

3-{3-[3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-オキソプロパノイル]フェニル}アクリル酸エチル1.2gを含むTHF溶液25mlをアルゴンガス気流下-78℃まで冷却し、1.0MジイソブチルアルミニウムヒドライドTol溶液5.5mlを徐々に滴下後、0℃にて約2時間攪拌した。再度-78℃まで冷却し同量の還元剤を滴下後、徐々に室温まで昇温させ約40分間攪拌させた。反応液を-30℃以下まで冷却し、少量のメタノールおよび精製水を添加して生じた不溶物を適量の酢酸エチルとともに洗浄し濾去した。濾液の分液操作により得られた有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥および濃縮後、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、酢酸エチル-ヘキサン(1:1)溶出部より黄色発泡体の1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-[3-(3-ヒドロキシプロプ-1-エン-1-イル)フェニル]プロパン-1,3-ジオン0.58g(53%)を得た。FA:433

#### 参考例14

3-ヨード安息香酸7.44gおよびアクリル酸エチル3.9mlを含むアセトニトリル溶液50ml中に、酢酸パラジウム104mgおよびTEA5mlを順次添加後、封管中100℃下にて約12時間加熱させた。放冷後、適量のメタノールおよび酢酸エチルで洗浄しながら触媒を濾去し、濾液を減圧留去した。生じた粗結晶を少量のエタノールにて再結晶化することにより、白色結晶の3-(3-エトキシ-3-オキソプロプ-1-エン-1-イル)安息香酸5.82g(88%)を得た。FA:221

#### 参考例15-1

4-(3-ブロモフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン1gをTHF溶液18mlに溶解し、-78℃に冷却した後、n-ブチルリチウム1.57Mヘキサン溶液2.35mlを1時間かけて滴下した。滴下終了後、さらに30分攪拌した。-78℃にて炭酸ガスを過剰量加えた後、室温に昇温した。塩化アンモニウム水溶液を反応液に注ぎクロロホルム-メタノール(5:1)で10回抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにて乾



燥および濃縮後、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）にて精製し、3-（2，2-ジメチルー1，3-ジオキサラン-4-イル）安息香酸（参考例15-1）550mg（63%）を得た。FA：237

同様にして4-（3-ブロモ-2-フルオロフェニル）-2，2-ジメチルー1，3-ジオキサランより2-ブチルー3-（2，2-ジメチルー1，3-ジオキサラン-4-イル）安息香酸（参考例15-2）を得た。（5%）FN：277

#### 【0053】

##### 参考例16-1

3-〔（1R）-1，2-ジヒドロキシエチル〕-2-フルオロ安息香酸エチル5.71gを2，2-ジメトキシプロパン30mlに溶解し、p-トルエンスルホン酸一水和物476mgを加え室温下30分攪拌した。飽和重曹水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムにて乾燥および濃縮後、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝10：1）で精製し、3-〔（4R）-2，2-ジメチルー1，3-ジオキサラン-4-イル〕-2-フルオロ安息香酸エチル（参考例16-1）5.46g（81%）を得た。FA：269

同様にして対応する光学活性な原料を用いて以下の参考例16-9及び、表11に示される参考例16-2から参考例16-8の化合物を製造した。

参考例16-9 （4R）-4-（3-ブロモ-2-フルオロフェニル）-2，2-ジメチルー1，3-ジオキサラン FA：276

##### 参考例17

3-ブロモ-2-フルオロ安息香酸エチル12.76gをTol溶液50mlに溶解し、トリブチル（ビニル）スズ15.8ml、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム236mgおよびトリ-tert-ブチルホスフィン10wt%ヘキサン溶液1.25mlを順次添加し、アルゴン雰囲気下室温にて13時間攪拌した。ジエチルエーテル300mlで希釈後、フッ化カリウム25gと精製水5mlを加えて30分間攪拌し、桐山ロートで不溶物をろ過した後、母液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝40：1）にて精製し、2-フルオロ-3-ビニル安息香酸エチル（参考例17-1）10.3g（97%）を得た。

同様にして表11に示される参考例17-2から参考例17-5の化合物を製造した。

##### 参考例18-1

AD-mix β74.3gをtert-ブタノール265mlと精製水265mlの混合溶媒に加え、室温にて30分かけて溶解した。0℃に冷却した後、2-フルオロ-3-ビニル安息香酸エチル10.3gを加え3.5時間攪拌した。亜硫酸ナトリウム79.6gを加え室温下30分攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥および濃縮後、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：2）で精製し、3-〔（1R）-1，2-ジヒドロキシエチル〕-2-フルオロ安息香酸エチル（参考例18-1）5.71g（47%）を得た。FA：229

同様にして以下の参考例18-8及び、表11に示される参考例18-2から参考例18-7の光学活性な化合物を製造した。

参考例18-8 1-（3-ブロモ-2-フルオロフェニル）エタノー1，2-ジオール FA：236

#### 【0054】

##### 参考例19

3-ブロモ-2-クロロ安息香酸2.70gのDMF溶液（30mL）にヨウ化メチル1.10mLと炭酸カリウム2.38gを室温にて順次加え、1時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで希釈した。分液操作後、有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル：n-ヘキサン（100：3）を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し3-ブロモ-2-クロロ安息香酸メチル2.26g（79%）を得た。FA：250

#### 参考例 20

N, N-ジイソプロピルアミン 0.72 ml を含む無水 THF 溶液をアルゴンガス気流化にて約 -70℃ まで冷却し、1.54 M ブチルリチウム-ヘキサン溶液 3.3 ml を滴下後、反応液を約 -15℃ まで昇温させた。再度、反応液を約 -70℃ まで冷却し、3-アセチルピリジン 0.54 ml を添加後、同温度にて約 30 分間攪拌、続いて 3-((4R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)-2-フルオロベンズアルデヒド 1.1 g を含む無水 THF 溶液 5 ml を徐々に滴下した。-70℃ にて約 20 分間さらに約 -30℃ にて約 3 時間攪拌した後、適量の 0.2 M 塩酸水を注ぎ酢酸エチルにて数回抽出操作を行なった。有機層を飽和食塩水にて洗浄、続いて無水硫酸マグネシウムにて乾燥させ、溶媒留去により生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて単離・精製し、酢酸エチル-ヘキサン (7:3) 溶出部より、無色油状物の 3-[3-((4R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)-2-フルオロフェニル]-3-ヒドロキシ-1-ピリジン-3-イル-プロパン-1-オン 0.77 g (45%) を得た。FA: 346

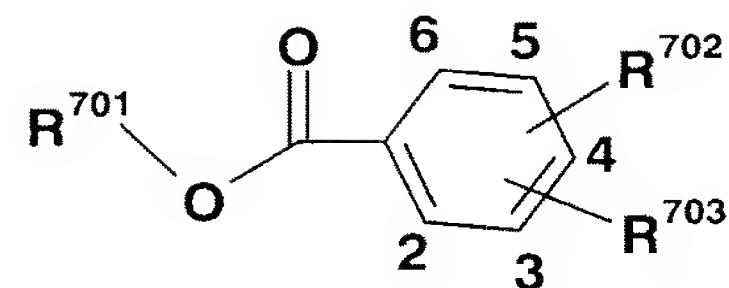
#### 参考例 21

1-[3-((4R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)-2-フルオロフェニル]-3-ピリジン-3-イル-プロパン-1,3-ジオン 0.38 g およびフッ化カリウム 1.3 g を含む DMF 4 ml 中に二硫化炭素 0.1 g を添加し、密閉条件下、約 2.5 時間室温攪拌し、ヨウ化メチル 0.16 ml を添加後さらに同条件にて約 1 時間攪拌した。反応液に適量の精製水を注ぎ、酢酸エチルにて数回抽出し得られた有機層を飽和食塩水および無水硫酸マグネシウムにて順次、洗浄および乾燥させた。溶媒留去により生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて単離・精製し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1) 溶出部より、黄色油状物の 2-[ビス(メチルスルファニル)メチレン]-1-[3-((4R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)-2-フルオロフェニル]-3-ピリジン-3-イル-プロパン-1,3-ジオン 0.14 g (49%) を得た。ES+: 448

【0055】



【表 1 1】



Rex No.	R <sup>701</sup>	R <sup>702</sup>	R <sup>703</sup>	DATA
11-2	H	2-F	5-vin	FN:165
11-3	H	2-F	3-vin	FN:165
11-4	H	4-F	3-vin	FN:165
11-5	H	3-F	5-vin	FN:165
11-6	H	2-Me	3-{(2,2-diMe)-1,3-dixr4}	ES:235
11-7	H	H	3-{(2,2-diMe)-1,3-dixr4}	ES:221
11-8	H	H	3-{(2,2-diMe)-1,3-dixr4}	ES:221
11-9	H	2-F	3-{(2,2-diMe)-1,3-dixr4}	FN:239
11-10	H	4-F	3-{(2,2-diMe)-1,3-dixr4}	FA:241
11-11	H	2-OMe	3-{(2,2-diMe)-1,3-dixr4}	ES:251
11-12	H	2-Cl	3-{(2,2-diMe)-1,3-dixr4}	FA:257
11-13	H	H	3-	FN:173
16-2	Et	2-Me	3-{(2,2-diMe)-1,3-dixr4}	EI:264
16-3	Me	H	3-{(2,2-diMe)-1,3-dixr4}	FA:237
16-4	Me	H	3-{(2,2-diMe)-1,3-dixr4}	FA:237
16-5	Et	2-F	3-{(2,2-diMe)-1,3-dixr4}	FA:269
16-6	Et	4-F	3-{(2,2-diMe)-1,3-dixr4}	FA:269
16-7	Me	2-OMe	3-{(2,2-diMe)-1,3dixr4}	FA:267
16-8	Me	2-Cl	3-{(2,2-diMe)-1,3-dixr4}	FA:271
17-1	Et	2-F	3-vin	EI:194
17-2	Et	4-F	3-vin	FA:195
17-3	Et	3-F	5-vin	EI:194
17-4	Et	2-Me	3-vin	N2:7.44(3H, m), 7.01(1H, dd, J=11Hz, 17Hz), 5.59(1H, dd, J=1Hz, 17Hz), 5.35(1H, dd, J=1Hz, 11Hz), 4.36(2H, q, J=7Hz), 2.51(3H, s), 1.39(3H, t, J=7Hz)
17-5	Me	2-Cl	3-vin	FA:197
18-2	Et	2-Me	3-	N2:7.42(3H, m), 5.09(1H, m), 4.33(2H, q, J=7Hz), 3.58(4H, m), 2.42(3H, s), 1.37(3H, t, J=7Hz)
18-3	Me	H	3-	N2:8.00(2H, m), 7.50(2H, m), 4.89(1H, m), 3.92(3H, s), 3.73(2H, m), 2.87(1H, d, J=3Hz), 2.29(1H, m)
18-4	Me	H	3-	N2:8.00(2H, m), 7.51(2H, m), 4.89(1H, m), 3.92(3H, s), 3.73(2H, m), 2.83(1H, d, J=3Hz), 2.25(1H, m)
18-5	Et	4-F	3-	FA:229
18-6	Me	2-OMe	3-	FA:227
18-7	Me	2-Cl	3-	FA:231

【 0 0 5 6 】

実施例 1－1

(1) チオニルクロリド 0.80ml, 1H-ベンゾトリアゾール 1.31g の攪拌溶液にジクロロメタン 5ml を加え、酸クロリド化試薬を調製した。続いて、(4R)－3－(2,2-ジメチルー1,3-ジオキソラン-4-イル)安息香酸 1.96g を含むジ

クロロメタン溶液 90 ml 中に、上記で調製した試薬を加え、10 分間室温で攪拌した。生成した塩酸塩をろ過後、ろ液に無水硫酸マグネシウムを加えた。ろ過、濃縮の後、酸クロリド化合物を得た。

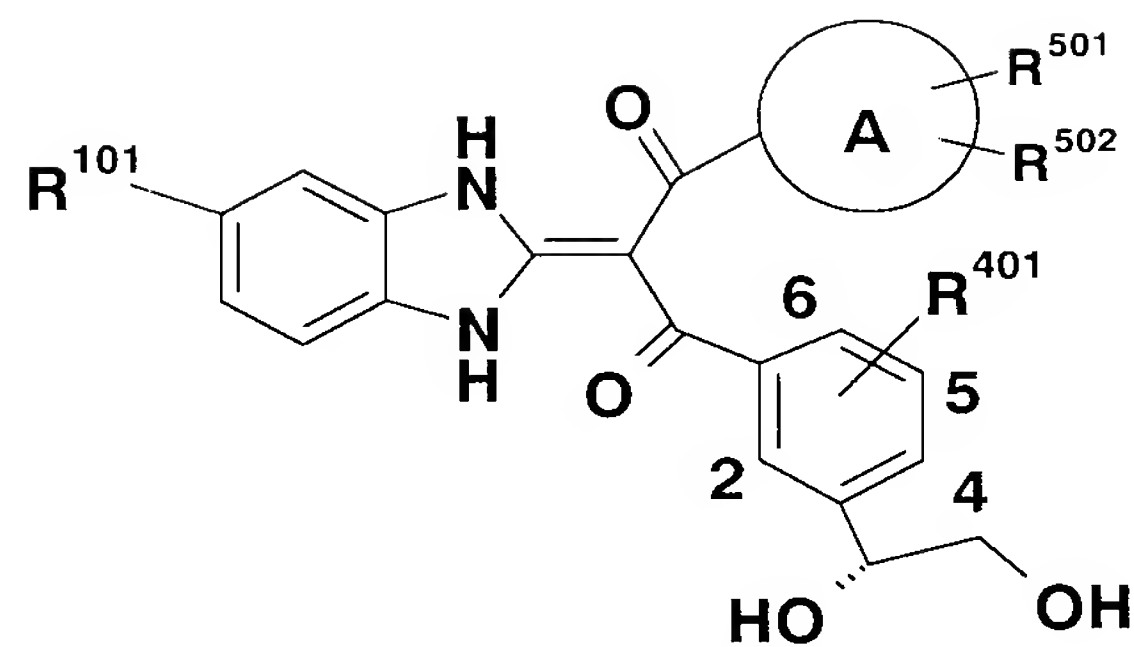
(2) 2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-1-(3-フルオロフェニル)エタノン 933 mg および TEA 1.28 ml を含む Diglyme 溶液 10 ml 中に、70℃下、Diglyme 10 ml に溶かした(1)で得られた酸クロリド化合物を滴下した。続いて、100℃へ昇温し精製水を 66  $\mu$ l 加えた後、40 分間加熱還流した。室温へ冷却後、適量の精製水を注ぎ酢酸エチルで抽出し無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。有機層を濃縮後、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(6:1)溶出部より、2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-1-{3-[ (4R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル]フェニル}-3-(3-フルオロフェニル)プロパン-1,3-ジオン(実施例 1-1)を 1.68 g (100%) 得た。

同様にして対応する光学活性な原料を用い、表 12 から表 13 に示される化合物を製造した。

【0057】

Ex No.	R <sup>101</sup>	R <sup>401</sup>	R <sup>501</sup>	R <sup>502</sup>	DATA
1-1	H	H	3-F	H	ES+:459
1-2	H	2-F	3-F	H	FA:477
1-3	H	2-F	3-CN	H	FA:484
1-4	H	2-F	2-Me	H	FA:473
1-5	H	2-F	3-Me	H	FA:473
1-6	H	2-F	2-Cl	H	ES+:493
1-7	H	2-F	2-F	H	FA:477
1-8	H	2-F	H	H	FA:459
1-9	H	2-F	3-Cl	H	FA:493
1-10	H	H	3-F	H	精製せず
1-11	H	4-F	3-F	H	精製せず
1-12	H	2-Me	3-F	H	精製せず
1-13	F	2-F	3-F	H	精製せず
1-14	H	2-F	3-MeO	H	精製せず
1-15	H	4-F	3-F	5-F	精製せず
1-16	H	4-F	2-Cl	H	精製せず

【表 1 3】



Ex No.	R <sup>101</sup>	R <sup>401</sup>	R <sup>501</sup>	R <sup>502</sup>	A 環	DATA
1-17	H	2-nBu	3-F	H	Ph	FA:515
1-18	H	4-F	H	H	Ph	測定せず
1-19	H	2-MeO	3-F	H	Ph	FA:489
1-20	H	2-Cl	3-F	H	Ph	ES+:493
1-21	H	2-Me	3-F	5-F	Ph	ES+:491
1-22	H	2-Me	3-Cl	H	Ph	ES+:489
1-23	H	2-Me	2-Cl	H	Ph	ES+:489
1-24	H	2-Me	3-Me	H	Ph	ES+:469
1-25	H	2-Me	H	H	Ph	ES+:455
1-26	H	2-Me	2-F	H	Ph	ES+:473
1-27	H	2-Cl	3-F	5-F	Ph	ES+:511
1-28	H	2-Cl	3-Cl	H	Ph	ES+:509
1-29	Py3CH <sub>2</sub> O	2-F	3-F	5-F	Ph	FA:602
1-30	H	4-F	4-Cl	H	Ph	ES+:493
1-31	H	2-Cl	3-F	5-F	Ph	N1: 1.40(6H, m), 2.15(3H, s) 4.39(2H, m), 5.17(1H, m), 7.03(7H, m), 7.32(2H, dt, J=3 Hz, 9Hz), 7.78(2H, dt, J=3Hz, 9Hz), 13.20(2H, brs)
1-32	H	2-F	3-F	5-F	Ph	FA:495
1-33	H	2-F	H	H	Py3	FA:460
1-34	H	2-Cl	2-Cl	H	Ph	ES+:509
1-35	H	2-Cl	H	H	Ph	ES+:475
1-36	H	2-Cl	2-F	H	Ph	ES+:493
1-37	H	2-Cl	3-CN	H	Ph	ES+:500
1-38	H	4-F	H	H	Ph	ES+:459
1-39	H	4-F	3-Me	H	Ph	ES+:473
1-40	H	4-F	3-Br	H	Ph	ES+:539

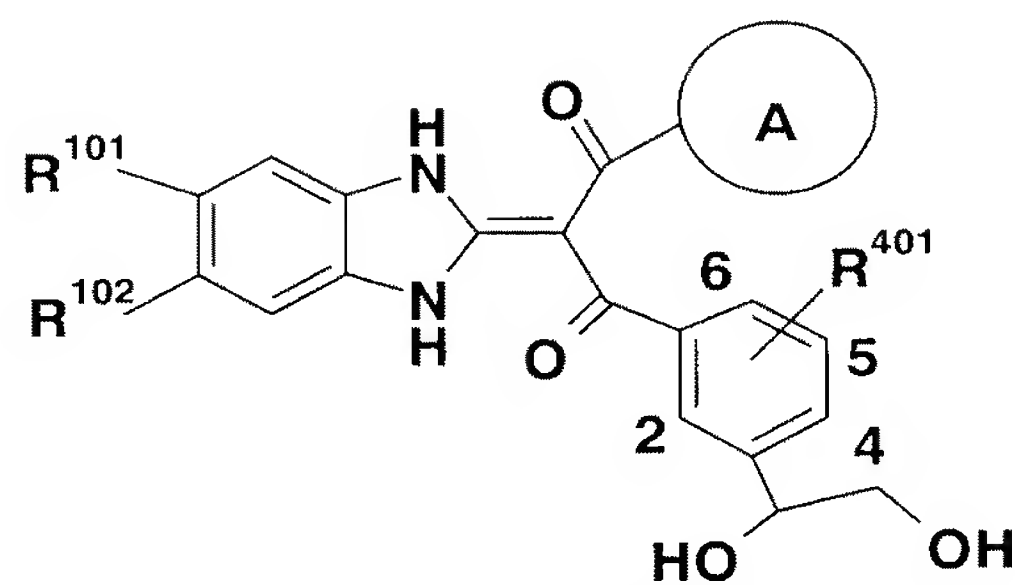
【 0 0 5 9 】

実施例 2－1

N－メチルモルホリン－N－オキシド 7 2 m g を含む T H F （ 1 2 m L ）－精製水（ 3 m L ）溶液中に、 0 . 0 8 M 四酸化オスミウム－t－ブタノール溶液 0 . 5 m L および 1－（ 3 , 5－ジフルオロフェニル）－2－（ 1 , 3－ジヒドロ－2 H－ベンズイミダゾール－2－イリデン）－3－（ 3－ビニルフェニル）プロパン－1 , 3－ジオン 0 . 8 2 g を順次添加後、室温下にて約 2 時間攪拌させた。反応液を約 1 / 4 量まで濃縮し、適量の亜硫酸ナトリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで数回抽出した。得られた有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥および濃縮後、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、クロロホルム－メタノール（ 8 0 : 1 ）溶出部より淡黄色結晶の 1－（ 3 , 5－ジフルオロフェニル）－2－（ 1 , 3－ジヒドロ－2 H－ベンズイミダゾール－2－イリデン）－3－〔 3－（ 1 , 2－ジヒドロキシエチル）フェニル〕プロ

パンー 1， 3－ジオン（実施例 2－1） 0．8 3 g（6 9％）を得た。  
 同様にして表 1 4 から 1 7 に示される化合物を製造した。

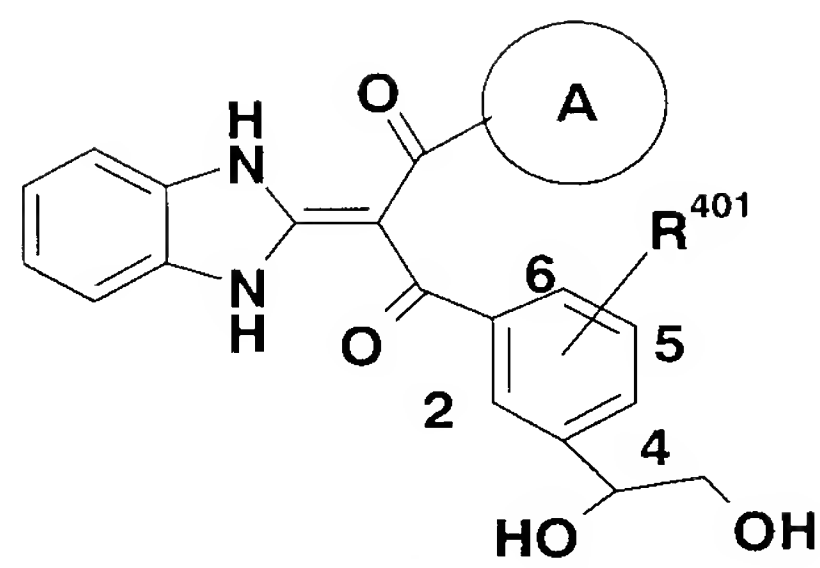
【 0 0 6 0 】  
 【表 1 4】



Ex No.	R <sup>101</sup>	R <sup>102</sup>	R <sup>401</sup>	A 環	DATA
2-1	H	H	H	3,5-diF-Ph	FA: 437
2-2	H	H	H	3-F-5-CF <sub>3</sub> -Ph	FA: 487
2-3	H	H	H	3-Cl-5-F-Ph	FA: 453
2-4	H	H	H	3,4,5-triF-Ph	FA: 455, N1: 3.28(2H, m), 4.43(1H, dd, J=4Hz, 6Hz), 4.72(1H, t, J=6Hz), 5.20(1H, d, J=4Hz), 7.20(8H, m), 7.75(2H, m), 13.12(2H, s), mp:139-140℃
2-5	F	H	H	3,5-diF-Ph	FA:455
2-6	F	F	H	3,5-diF-Ph	FA:473
2-7	H	H	H	3-F-Ph	FA:419
2-8	H	H	H	3,5-diCl-Ph	FA:469
2-9	H	H	H	3,4-diF-Ph	FA:437
2-10	H	H	H	2,6-diCl-Py-4-yl	FA:470
2-11	H	H	H	2,6-diF-Ph	FA:437
2-12	F	Cl	H	3,5-diF-Ph	FA:489
2-13	H	H	H	4-F-Ph	FA:419
2-14	F	H	H	3-Cl-5-F-Ph	FA:471
2-15	H	H	H	3-MeO-Ph	FA:431
2-16	H	H	H	3-Cl-4-F-Ph	FA:453
2-17	H	H	H	4-CN-Ph	FA:426
2-18	H	H	H	3-Br-5-F-Ph	FA:497, 499(1:1)
2-20	H	H	6-F	3,5-diF-Ph	FA:455, N1:4.40(1H, t, J=6Hz), 4.73(1H, m), 5.22(1H, m), 6.77(1H, t, J=9Hz), 6.87(2H, m), 6.95(1H, m), 7.10(1H, m), 7.16(1H, m), 7.32(2H, m), 7.75(2H, m), 13.17(2H, s), mp:128-129℃
2-21	H	H	H	2-Cl-Ph	FA:435
2-22	H	H	H	Thiop3	FA:407
2-23	H	H	H	3,5-diMe-Ph	FA:429
2-24	H	H	H	2,3-diMe-Ph	FA:429
2-25	H	H	H	2-F-Py4	FA:420
2-26	H	H	H	Thiop2	FA:407
2-28	Cl	H	H	3,5-diF-Ph	FA:471
2-29	F	Cl	H	3-Cl-5-F-Ph	FA:505
2-31	H	H	H	3-MeOCO-Ph	FA:459
2-32	H	H	H	3-Cl-6-Me-Ph	FA:449
2-33	H	H	H	4-F-3-Me-Ph	FA:433
2-34	F	F	H	3-Cl-5-F-Ph	FA:489
2-35	H	H	H	2-CF <sub>3</sub> -Py5	FA:470
2-36	H	H	H	3-N(Me) <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> -Ph	FA:508

【 0 0 6 1 】

【表 1 5】

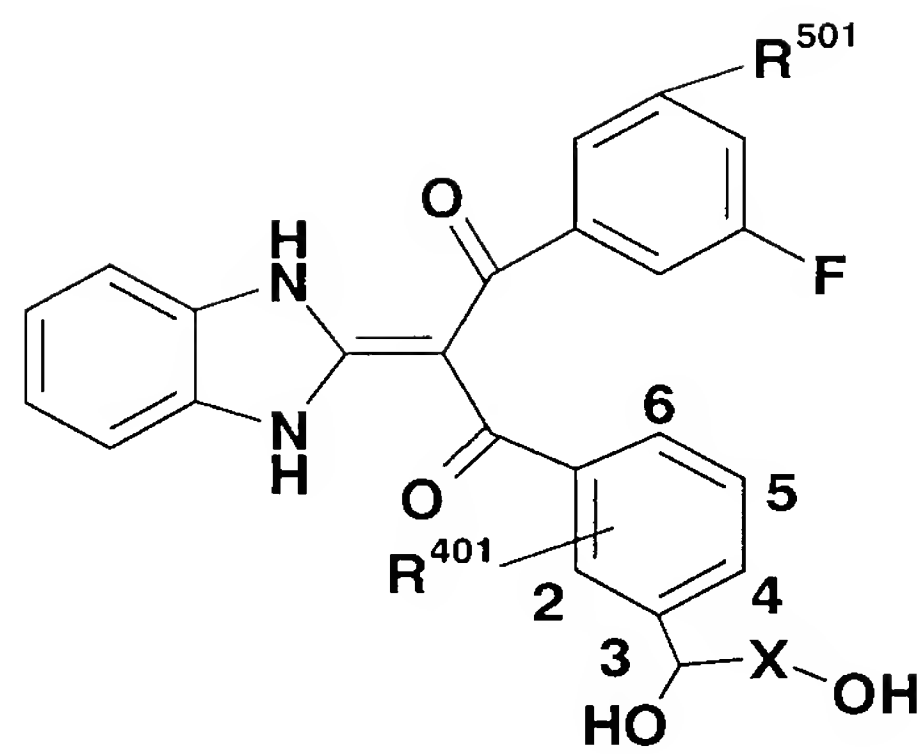


Ex No.	A 環	R <sup>401</sup>	DATA
2-37	3,5-diF-Ph	2-F	FA:455, N1:3.15(1H, m), 3.32(1H, m), 4.64(1H, m), 4.79(1H, m), 5.26(1H, m), 6.92(4H, m), 7.11(1H, t, J=6Hz), 7.27(1H, t, J=6Hz), 7.32(2H, m), 7.75(2H, m), 13.18(2H, s), mp:218-219°C
2-38	3,5-diF-Ph	4-F	FA:455, N1:3.24(2H, m), 4.68(1H, m), 4.84(1H, t, J=6Hz), 5.38(1H, d, J=5Hz), 6.89(3H, m), 6.96(1H, m), 7.29(3H, m), 7.44(1H, m), 7.73(2H, m), 13.09(2H, s), mp:202-203°C
2-39	3,5-diF-Ph	5-F	FA:455
2-40	3-F-6-MeO-Ph	H	FA:449
2-41	3-F-2-Me-Ph	H	FA:433
2-42	3-Me-Ph	H	FA:415
2-43	4-Cl-3-F-Ph	H	FA:453
2-44	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	H	FA:487
2-45	3-CN-Ph	H	FA:426
2-46	3-Br-4-F-Ph	H	FA:497, 499(1:1)
2-47	3,4-diCl-Ph	H	FA:469
2-48	2,3,5-triF-Ph	H	FA:455 N1:4.44(1H, m), 4.72(1H, t, J=6Hz), 5.18(1H, d, J=4Hz), 6.89(1H, m), 7.15(4H, m), 7.32(3H, m), 7.76(2H, dd, J=3Hz, 6Hz), 13.19(2H, s), mp:127-129°C
2-49	Ph	H	FA:401
2-50	3-Cl-Ph	H	FA:435
2-51	4-Cl-Ph	H	FA:435
2-52	2-Me-Ph	H	FA:415
2-53	4-Me-Ph	H	FA:415
2-54	3-F-Ph	2-F	FA:437
2-55	3-F-Ph	4-F	FA:437
2-56	2-Cl-5-F-Ph	H	FA:453
2-57	2-F-Ph	H	FA:419
2-58	2,3-diF-Ph	H	FA:437 N1:4.42(1H, m), 4.69(1H, t, J=6Hz), 5.14(1H, d, J=4Hz), 7.10(9H, m), 7.75(2H, m), 13.17(2H, s), mp:129-131°C
2-59	3-F-Ph	2,4-diF	FA:455

【 0 0 6 2 】

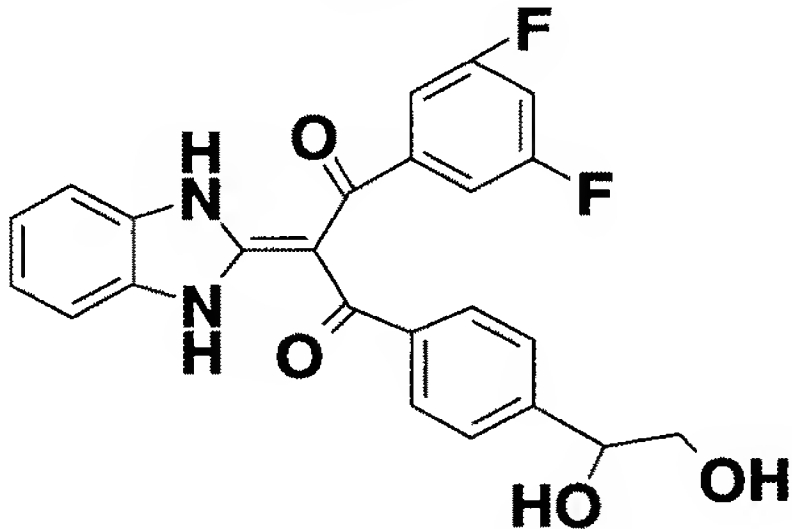
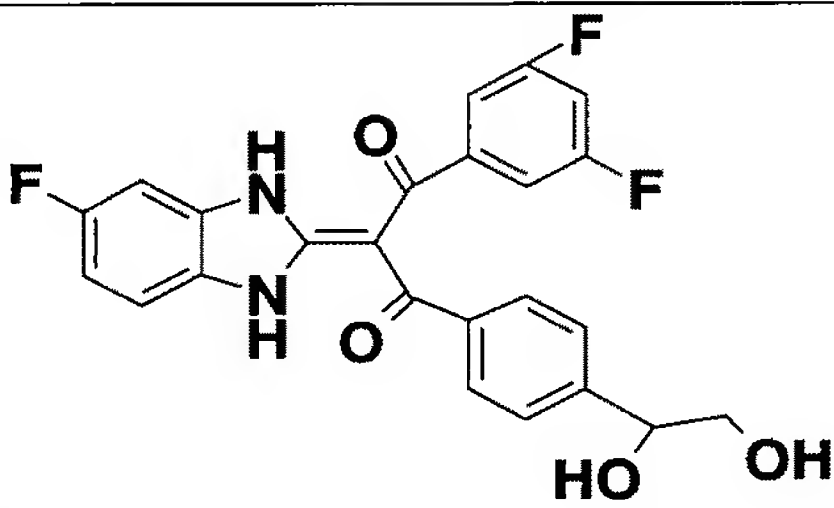
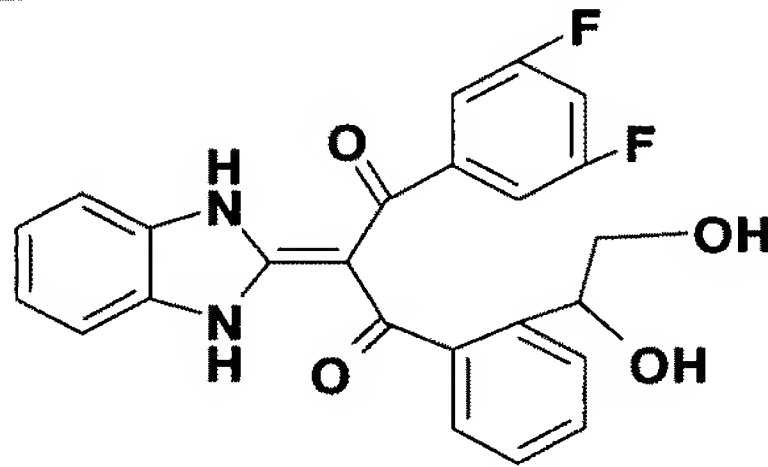
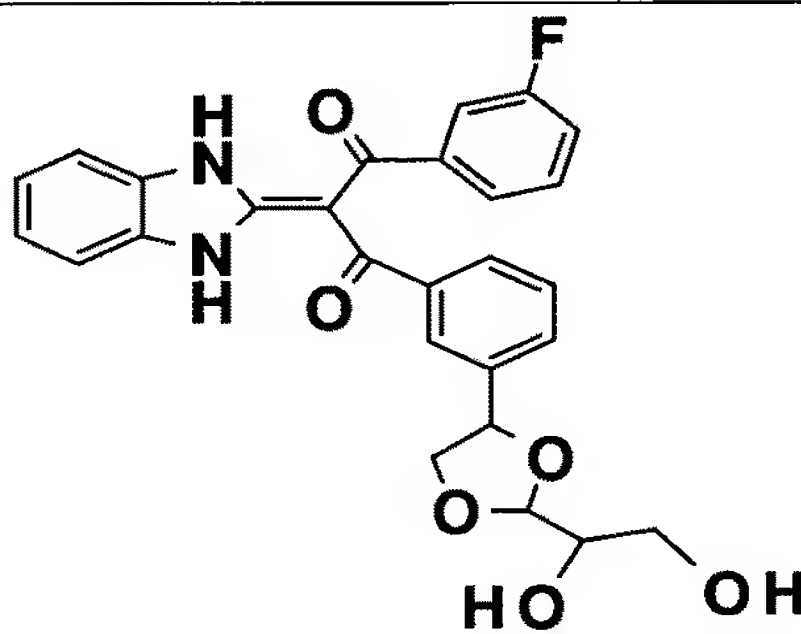
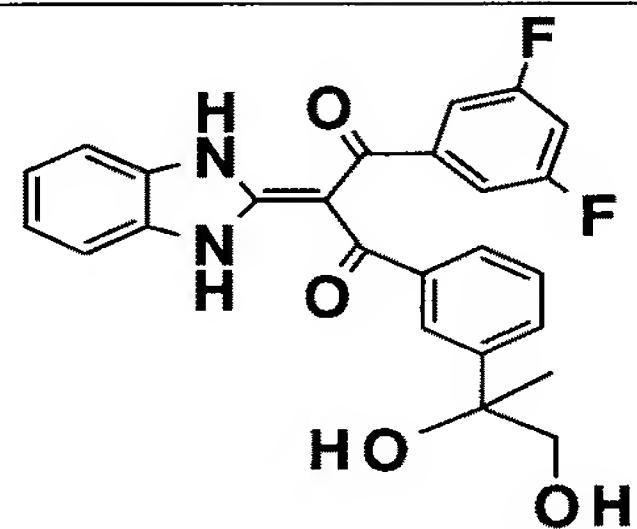


【表 1 6】



Ex No.	R <sup>401</sup>	R <sup>501</sup>	X	DATA
2-60	H	F	1,1-cPr-diyl	FA:463
2-61	H	F	- CH(COOEt) -	FA:509
2-62	H	F	-CH(OH)CH <sub>2</sub> -	FA:467, N1: 2.97(1H, m), 3.31(2H, m), 4.42(2H, m), 4.50(1H, d, J=6Hz), 5.01(1H, d, J=6Hz), 6.92(3H, m), 7.14(3H, m), 7.31(3H, m), 7.73(2H, m), 13.07(2H, s), mp: 187-188°C
2-63	H	H	1,1-cPr-diyl	FA:445
2-64	H	H	- C(Me) <sub>2</sub> -	FA:447
2-65	H	H	- CH(Me) -	FA:433, N1: 0.70(3H, m), 3.53(1H, m), 4.24(1H, m), 4.51(1H, m), 5.05(1H, m), 6.90(1H, m), 7.16(9H, m), 7.72(2H, m), 13.06(2H, s), mp:122-123°C
2-66	H	H	- CH(CN) -	FA:444
2-67	H	H	- CH(Ph) -	FA:495
2-68	H	H	- CH(i-Pr) -	ES+:461
2-69	H	H	- CH(MeOCH <sub>2</sub> ) -	ES+:463
2-70	H	F	- CH(Et) -	ES+:465
2-71	H	H	- CH[N(Me) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ] -	FA:476
2-72	H	H	- CH(cBu) -	FA:473
2-73	H	F	- CH(cHex) -	FA:519
2-74	H	H	- CH(cPr) -	FA:459
2-75	2-F	H	- CH(Me) -	FA:451
2-76	H	H	- CH(CF <sub>3</sub> ) -	FA:487

【表 1 7】

Ex No.	STR	DATA
2-19		ES+:437
2-27		FA:455
2-30		FA:437
2-77		ES+:491
2-78		FA:451

【 0 0 6 4 】

実施例 3－1

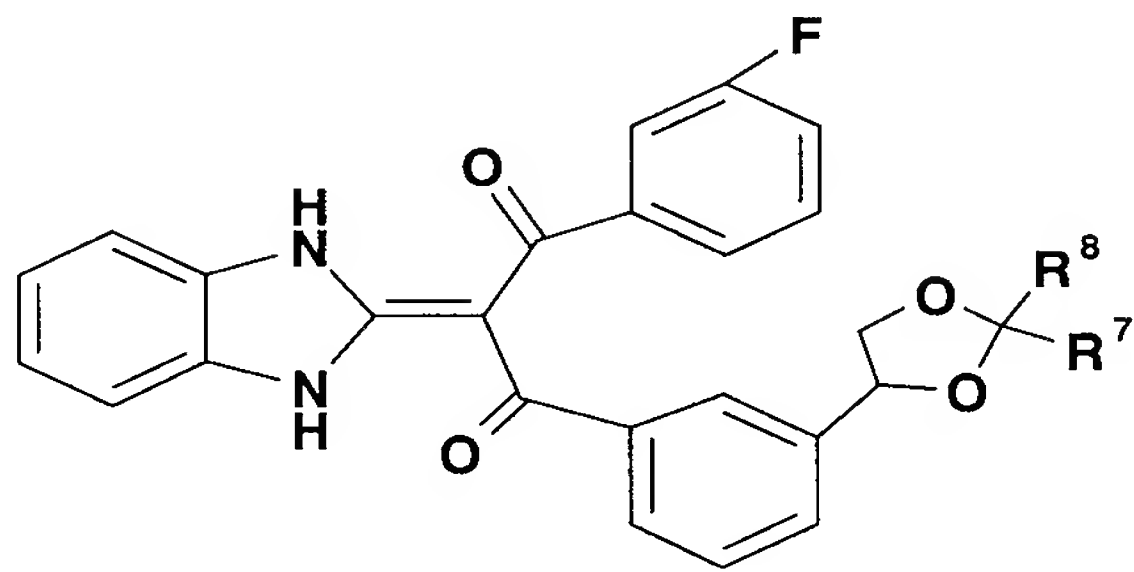
2－（1，3－ジヒドロ－2H－ベンズイミダゾール－2－イリデン）－1－【3－（1，2－ジヒドロキシエチル）フェニル】－3－（3－フルオロフェニル）プロパン－1，3－ジオン 0．21 g および オルト酢酸メチル 0．3 g を含む THF 溶液 6 ml 中にピリジニウム p－トルエンスルホナート 63 mg を添加後、室温下にて約 30 分間攪拌させた。溶媒留去後、残渣に適量の重曹水を注ぎ、酢酸エチルで数回抽出し無水硫酸マグネシウムにて乾燥および濃縮させた。生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、酢酸エチルーヘキサン（1：2）溶出部より淡黄色発泡体の 2－（

1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-1-(3-フルオロフェニル)-3-[3-(2-メトキシ-2-メチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル)フェニル]プロパン-1, 3-ジオン(実施例3-1) 162mg(68%)を得た。

同様にして、表18に示される化合物を製造した。

【0065】

【表18】



Ex No.	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	DATA
3-1	MeO	Me	FA:475, N1:1.55(3H, s), 3.28(3H, m), 3.41(1H, m), 4.32(1H, m), 5.07(1H, m), 6.92(1H, m), 7.10(5H, m), 7.30(4H, m), 7.74(2H, m), 13.13(2H, s).
3-2	MeO	H	FA:461, N1:3.30(3H, m), 3.43(1H, m), 4.31(1H, m), 5.05(1H, m), 5.95(1H, m), 6.91(1H, m), 7.09(5H, m), 7.29(4H, m), 7.74(2H, m), 13.13(2H, s).
3-3	vin	H	FA:457
3-4	EtO	Et	FA:503

【0066】

実施例4-1

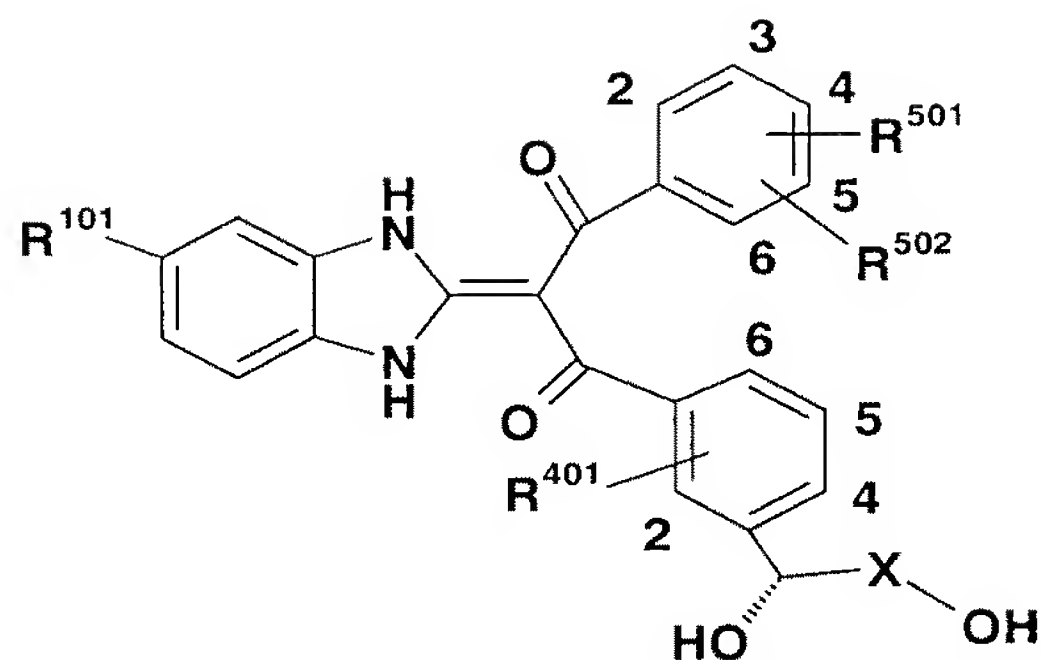
2-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-1-{3-[(4R)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル]フェニル}-3-(3-フルオロフェニル)プロパン-1, 3-ジオン 1.68gを含むメタノール溶液20ml中にp-トルエンスルホン酸1水和物560mgを加え、18時間室温で攪拌した。適量の精製水および飽和重曹水溶液を注ぎ酢酸エチルで抽出し無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。濃縮後、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(3:1~1:3)溶出部より、2-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-1-{3-[(1R)-1, 2-ジヒドロキシエチル]フェニル}-3-(3-フルオロフェニル)プロパン-1, 3-ジオン(実施例4-1) 640mg(42%)を得た。

なお、実施例4-11は以下の方法により製造した。

3-(2-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-{3-[(4R)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル]-2-フルオロフェニル}-3-オキソプロパノイル)ベンズニトリル 140mgを酢酸-水(4:1) 5mLに溶解し、3時間50℃で攪拌した。溶媒を溜去し、更にTolを用い共沸した。生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-メタノール(10:0~9:1)溶出部より得た泡状物質を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することで、3-(2-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-{3-[(1R)-1, 2-ジヒドロキシエチル]-2-フルオロフェニル}-3-オキソプロパノイル)ベンズニトリル(実施例4-11) 105mg(82%)を得た。

同様にして、AD-mix-ベータを用い合成したジヒドロキシ化合物から導いた、対応する光学活性な原料を用い、表19から21に示される化合物を製造した。

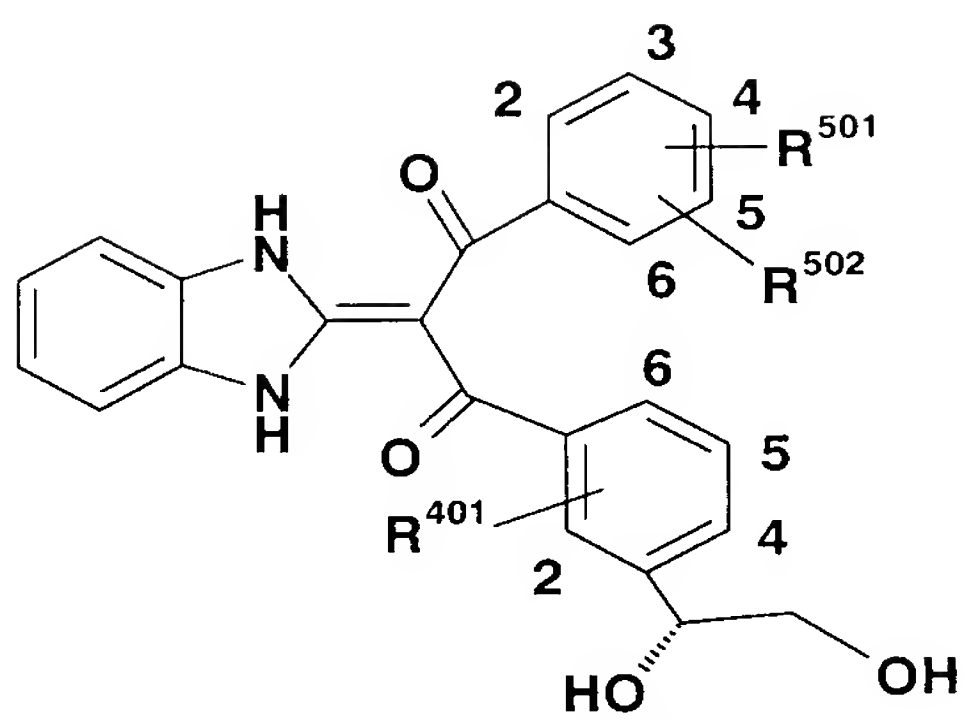
【表 19】



Ex No.	R <sup>401</sup>	R <sup>501</sup>	R <sup>502</sup>	X	R <sup>101</sup>	Salt	DATA
4-1	H	3-F	H	—CH <sub>2</sub> —	H	—	FA:419 N1:4.40(1H, m), 4.68(1H, t, J=6Hz), 5.15(1H, d, J=4Hz), 7.10(10H, m), 7.73(2H, m), 13.09(2H, s), mp: 190-191°C
4-2	H	3-F	5-F	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —	H	—	FA:451
4-3	4-F	3-F	H	—CH <sub>2</sub> —	H	—	FA:437 N1:4.66(1H, m), 4.82(1H, t, J=6Hz), 5.37(1H, d, J=5Hz), 7.14(9H, m), 7.73(2H, m), 13.08(2H, s), mp: 127-128°C
4-4	2-F	3-F	H	—CH <sub>2</sub> —	H	—	FA:437, N1:3.11(1H, m), 3.31(1H, m), 4.62(1H, m), 4.77(1H, t, J=6Hz), 5.23(1H, d, J=4Hz), 6.92(2H, m), 6.99(1H, m), 7.09(3H, m), 7.19(1H, m), 7.31(2H, m), 7.75(2H, m), 13.17(2H, s), mp: 197-198°C
4-5	2-Me	3-F	5-F	—CH <sub>2</sub> —	H	—	FA:451 N1:2.34(3H, s), 3.50(2H, m), 4.95(1H, m), 6.48(1H, m), 6.73(2H, m), 6.98(2H, m), 7.29(1H, m), 7.40(2H, m), 7.53(2H, m), 12.70(1H, brs), 13.10(1H, brs), mp:228-229°C
4-6	H	3-F	H	—CH <sub>2</sub> —	H	—	FA:419
4-7	2-F	H	H	—CH <sub>2</sub> —	H	—	FA:419
4-8	Bu	3-F	H	—CH <sub>2</sub> —	H	—	FA:475 N1:0.90(3H, t, J=7Hz), 1.17(4H, m), 1.83(1H, m), 2.29(1H, m), 2.93(1H, m), 3.06(1H, m), 4.55-4.63(1H, m), 4.71((1H, t, J=6Hz), 5.00(1H, m), 6.79-6.94(5H, m), 7.04(1H, m), 7.14(1H, m), 7.29(2H, dd, J=3Hz, 9Hz), 7.75(2H, dt, J=3Hz, 9Hz) 13.10(2H, s), mp: 132-133°C
4-9	2-F	3-Cl	H	—CH <sub>2</sub> —	H	—	FA:453 N1:4.63(1H, m), 4.78(1H, t, J=6Hz), 5.24(1H, d, J=4Hz), 7.12(9H, m), 7.76(2H, m), 13.18(2H, s), mp: 139-140°C
4-10	2-F	3-F	H	—CH <sub>2</sub> —	F	—	FA: 455, N1:3.11(1H, m), 3.32(1H, m), 4.62(1H, m), 4.78(1H, t, J=6Hz), 5.23(1H, d, J=5Hz), 6.95(3H, m), 7.10(3H, m), 7.19(2H, m), 7.54(1H, m), 7.72-7.75(1H, m), 13.22(2H, s), mp: 208-209°C
4-11	2-F	3-CN	H	—CH <sub>2</sub> —	H	—	FA:444
4-12	2-F	3-MeO	H	—CH <sub>2</sub> —	Py3CH <sub>2</sub> O	oxal	ES+:562

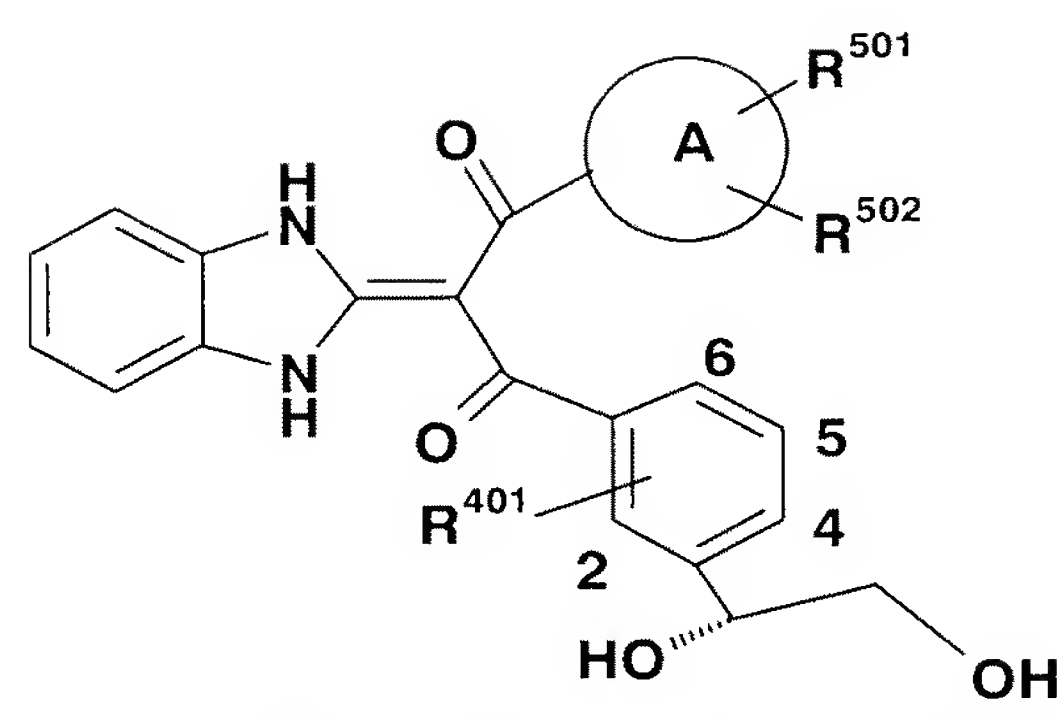
【 0 0 6 8 】

【表 2 0】



Ex No.	R <sup>501</sup>	R <sup>502</sup>	R <sup>401</sup>	DATA
4-13	2-Cl	H	2-Me	FA:449
4-14	3-Me	H	2-F	FA:433
4-15	3-Cl	H	2-Cl	ES+:469 N1:2.93(1H, m), 4.76(2H, m), 5.33(1H, m),7.09(6H, m), 7.25(1H, m), 7.33(2H, dt, J=3Hz, 9Hz), 7.77(2H, dt, J=3Hz, 9Hz) 13.24(2H, brs), mp:134-136°C
4-16	2-Me	H	2-F	FA:433
4-17	2-Cl	H	4-F	FA:453 N1:4.66(1H, m), 4.81(1H, m), 5.34(1H, d, J=5Hz), 6.77(1H, m), 7.01(3H, m), 7.16(2H, m), 7.32(2H, dd, J=3Hz, 6Hz), 7.42(1H, m), 7.75(2H, dd, J=3Hz, 6Hz), 13.20(2H, s) mp:135-137°C
4-18	3-Cl	H	4-F	FA:453 N1:3.26(2H, m), 4.67(1H, m), 5.35(1H, m), 6.86(1H, m), 7.08(1H, m), 7.23(6H, m), 7.45(1H, m), 7.75(2H, m) 13.08(2H, s).
4-19	3-F	H	2-MeO	FA:449
4-20	3-F	H	2-Me	FA:433 N1:4.61(1H, brs), 4.71(1H, t, J=6Hz), 5.02(1H, brs), 6.99(7H, m), 7.31(2H, m), 7.75(2H, m), 13.18(2H, s), mp:139-141°C
4-21	3-F	H	2-Cl	FA:453 N1:2.91(1H, m), 4.78(2H, m), 5.34(1H, m), 6.98(6H, m), 7.24(1H, m), 7.33(2H, dt, J=3Hz, 9.Hz),7.77(2H, dt, J=3Hz, 9Hz) 13.25(2H, brs), mp: 125-127°C
4-22	3-F	5-F	4-F	FA:455 N1:4.68(1H, m), 4.85(1H, m), 5.40(1H, d, J=4Hz), 6.95(4H, m), 7.30(3H, m), 7.45(1H, dd, J=2Hz, 7Hz), 7.74(2H, dd, J=3Hz, 6Hz), 13.10(2H, s), mp:147-149°C
4-23	3-Cl	H	2-Me	ES+:449 N1: 2.31(3H, s), 3.32(1H, m), 3.58(1H, m), 4.92(1H, m), 7.00(4H, m), 7.12(2H, m), 7.23(1H, m), 7.38(2H, m), 7.51(2H, m), 12.70(1H, brs), 13.10(1H, brs)
4-24	2-Cl	H	2-F	FA:453
4-25	3-Me	H	2-Me	FA:429 N1:2.18(3H, s), 2.26(3H, s), 3.47(2H, m), 4.85(1H, m), 6.94(5H, m), 7.17(1H, m), 7.36(2H, m), 7.50(2H, m), mp: 196-197°C
4-26	3-MeO	H	2-F	FA:449
4-27	H	H	2-Me	ES+:415

【表 2 1】



Ex No.	A 環	R <sup>501</sup>	R <sup>502</sup>	R <sup>401</sup>	DATA
4-28	Ph	2-F	H	2-F	FA:437
4-29	Ph	2-F	H	2-Me	ES+:433, N1:2.23(3H, s), 3.46(2H, m), 4.93(1H, m), 6.62(1H, m), 6.82(1H, m), 7.12(5H, m), 7.41(1H, m), 7.52(1H, m), 13.10(2H, m) mp: 215-217°C
4-30	Ph	3-F	5-F	2-Cl	ES+:471 N1: 2.98(1H, m), 4.81(2H, m), 5.48(1H, m), 6.87(3H, m), 7.09(2H, m), 7.29(3H, m) 7.75(2H, dt, J=3Hz, 9Hz), 13.27(2H, brs), mp: 126-129°C
4-31	Ph	4-Cl	H	4-F	ES+:453
4-32	Ph	3-Me	H	2-Cl	FA:449 N1: 2.15(3H, s), 2.86(1H, m), 4.75(1H, m), 4.78(1H, t, J=6Hz), 5.27(1H, m), 6.96(6H, m), 7.19(1H, m), 7.32(2H, dt, J=3Hz, 9Hz), 7.75(2H, dt, J=3Hz, 9Hz), 13.20(2H, brs)
4-33	Ph	3-F	5-F	2-F	FA:455 N1:3.15(1H, m), 3.32(1H, m), 4.64(1H, m), 4.79(1H, m), 5.26(1H, m), 6.92(4H, m), 7.11(1H, t, J=6Hz), 7.27(1H, t, J=6Hz), 7.32(2H, m), 7.75(2H, m), 13.18(2H, s), mp:218-219°C
4-34	Py3	H	H	2-F	ES+:420
4-35	Ph	4-Cl	H	2-Cl	ES+:469
4-36	Ph	H	H	2-Cl	ES+:435
4-37	Ph	2-F	H	2-Cl	FA:453
4-38	Ph	3-NC	H	2-Cl	FA:460
4-39	Ph	H	H	2-Cl	ES+:419
4-40	Ph	3-Me	H	4-F	ES+:433
4-41	Ph	3-Br	H	4-F	ES+:497, 499(1:1)

【 0 0 7 0 】

実施例 5

1－（3，5－ジフルオロフェニル）－2－（1，3－ジヒドロ－2H－ベンズイミダゾール－2－イリデン）－3－{3－[1－ヒドロキシ－2－（メチルスルファニル）エチル]フェニル}プロパン－1，3－ジオン 0.11g を含むクロロホルム溶液中に 77% 含有 3－クロロ過安息香酸 0.13g を添加し、室温下にて約 30 分間攪拌させた。反応液に適量の重曹水を注ぎ、酢酸エチルで数回抽出し無水硫酸マグネシウムにて乾燥および濃縮後、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、クロロホルム－メタノール（100：1）溶出部より黄色発泡体の 1－（3，5－ジフルオロフェニル）－2－（1，3－ジヒドロ－2H－ベンズイミダゾール－2－イリデン）－3－{3－[1－ヒドロキシ－2－（メチルスルホニル）エチル]フェニル}プロパン－1，3－ジオン 85mg（71%）を得た。ES＋：499

【 0 0 7 1 】

実施例 6－1

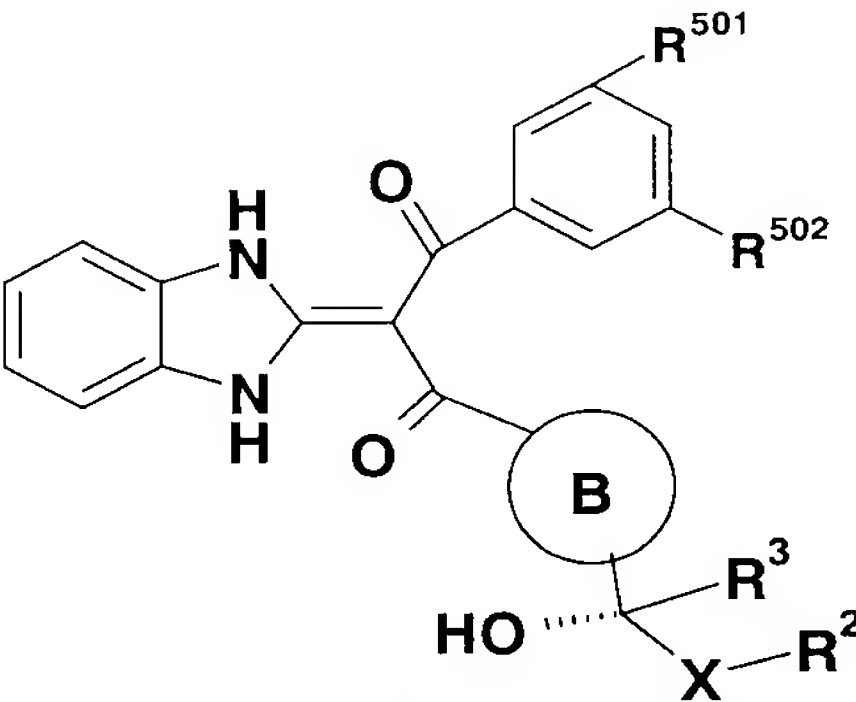
2－（1，3－ジヒドロ－2H－ベンズイミダゾール－2－イリデン）－1－（3－フルオロフェニル）－3－[3－（1－ヒドロキシ－3－オキソブチル）フェニル]プロパ



ン－１，３－ジオン１８４ｍｇを含むエタノール溶液１０ｍｌ中に，－１０℃下，水素化ホウ素ナトリウムを加え，３０分間攪拌した。適量の飽和塩化アンモニウム水溶液および精製水を注ぎ酢酸エチルで抽出し無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。濃縮後，生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し，ヘキサナー酢酸エチル（１：１～１：３）溶出部より２－（１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イリデン）－１－【３－（１，３－ジヒドロキシブチル）フェニル】－３－（３－フルオロフェニル）プロパン－１，３－ジオン（実施例６－１）１１０ｍｇ（６０％）を得た。

同様にして、表２２に示される化合物を製造した。

【表 2 2】



Ex No.	R <sup>501</sup>	R <sup>502</sup>	B 環	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	DATA
6-1	F	H	pheny-1,3-diyl	- OH	H	- CH <sub>2</sub> CH(Me) -	FA:447
6-2	F	H	pheny-1,3-diyl	Cl	H	- CH <sub>2</sub> -	FA:437
6-3	-F	F	pheny-1,3-diyl	H	Me	bond	FA:421
6-4	-F	F	pheny-1,3-diyl	- OAc	H	- CH <sub>2</sub> -	FA:479
6-5	-F	F	Thiop-2,5-diyl	- OAc	H	- CH <sub>2</sub> -	精製せず
6-6	-F	F	pheny-1,3-diyl	- N(Me) <sub>2</sub>	H	- CH <sub>2</sub> -	FA:464
6-7	-F	F	pheny-1,3-diyl	- SMe	H	- CH <sub>2</sub> -	FA:467
6-8	-F	F	pheny-1,3-diyl	- N <sub>3</sub>	H	- CH <sub>2</sub> -	精製せず
6-9	F	H	pheny-1,3-diyl	- OH	H	-CH(OAc)CH(Me)-	ES+:505

【 0 0 7 2 】

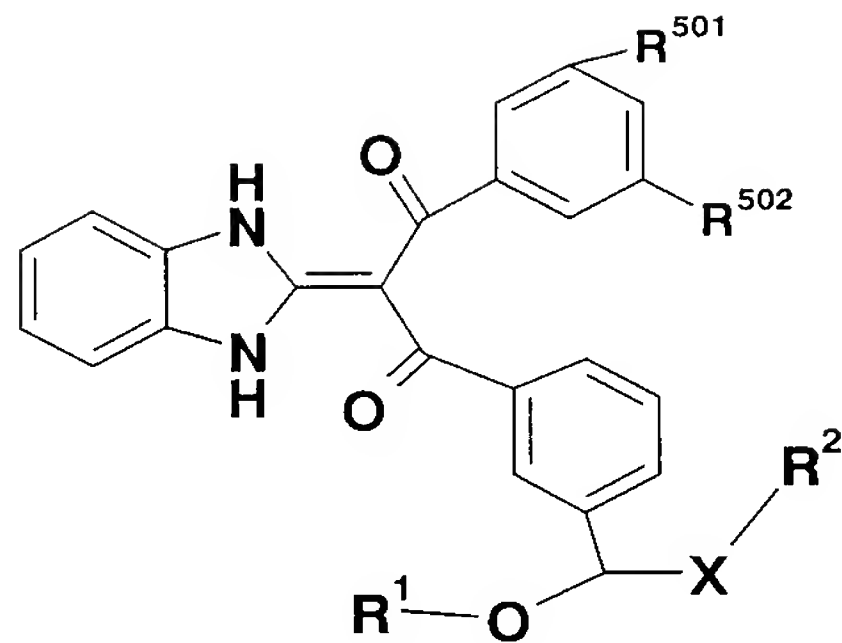
実施例 7－１

２－（１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イリデン）－１－【３－（１，２－ジヒドロキシエチル）フェニル】－３－（３－フルオロフェニル）プロパン－１，３－ジオン２００ｍｇおよび２－メチルプロパン酸５３μ１を含むDMF溶液５ｍｌ中に、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール１水和物８８ｍｇ，WSCHC１１１０ｍｇ，ジメチルアミノピリジン７０ｍｇを順次添加し，１８時間室温で攪拌した。適量の精製水を注ぎ酢酸エチルで抽出し無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。濃縮後、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し，ヘキサナー酢酸エチル（２：１～０：１）溶出部より、２－{３－【２－（１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イリデン）－３－（３－フルオロフェニル）－３－オキソプロパノイル】フェニル}－２－ヒドロキシエチル－２－メチルプロパノエート（実施例７－５）９０ｍｇ（３９％）を得た。

同様にして、表２３に示される化合物を製造した。

【 0 0 7 3 】

【表 2 3】



Ex No.	R <sup>501</sup>	R <sup>502</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X	DATA
7-1	F	H	H	—OCOMe	—CH <sub>2</sub> —	FA:461
7-2	F	F	H	—OH	—CH[N(Me) <sub>2</sub> CO]—	FA:508
7-3	F	H	-COMe	—OCOMe	—CH <sub>2</sub> —	FA:503
7-4	F	H	-CO-iPr	—OCO-iPr	—CH <sub>2</sub> —	FA:559
7-5	F	H	H	—OCO-iPr	—CH <sub>2</sub> —	FA:489

【 0 0 7 4 】

#### 実施例 8

N，N—ジメチルグリシン塩酸塩 0．14 g、H O B t 0．14 g、W S C 塩酸塩 0．19 g および T E A 0．28 m l を含む D M F 溶液 1 0 m l 中に 2—（1，3—ジヒドロ—2 H—ベンズイミダゾール—2—イリデン）—1—〔3—（1，2—ジヒドロキシエチル）フェニル〕—3—（3—フルオロフェニル）プロパン—1，3—ジオン 0．35 g を添加後、室温下にて約 1 2 時間攪拌した。反応液に適量の塩化アンモニウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで数回抽出し無水硫酸マグネシウムにて乾燥および濃縮後、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、クロロホルム—メタノール（5 0：1）溶出部より 0．3 g の黄色発泡体を得た。これを酢酸エチル 1 5 m l 中に溶解させ、4 N 塩酸—酢酸エチル溶液 0．5 m l を滴下し約 1 5 分間室温攪拌して生じた結晶を濾取・乾燥させることにより、白色結晶の 2—〔3—〔2—（1，3—ジヒドロ—2 H—ベンズイミダゾール—2—イリデン）—3—（3—フルオロフェニル）—3—オキソプロパノイル〕フェニル〕—2—ヒドロキシエチル（ジメチルアミノ）アセテート塩酸塩 0．2 g（44%）を得た。F A：5 0 4

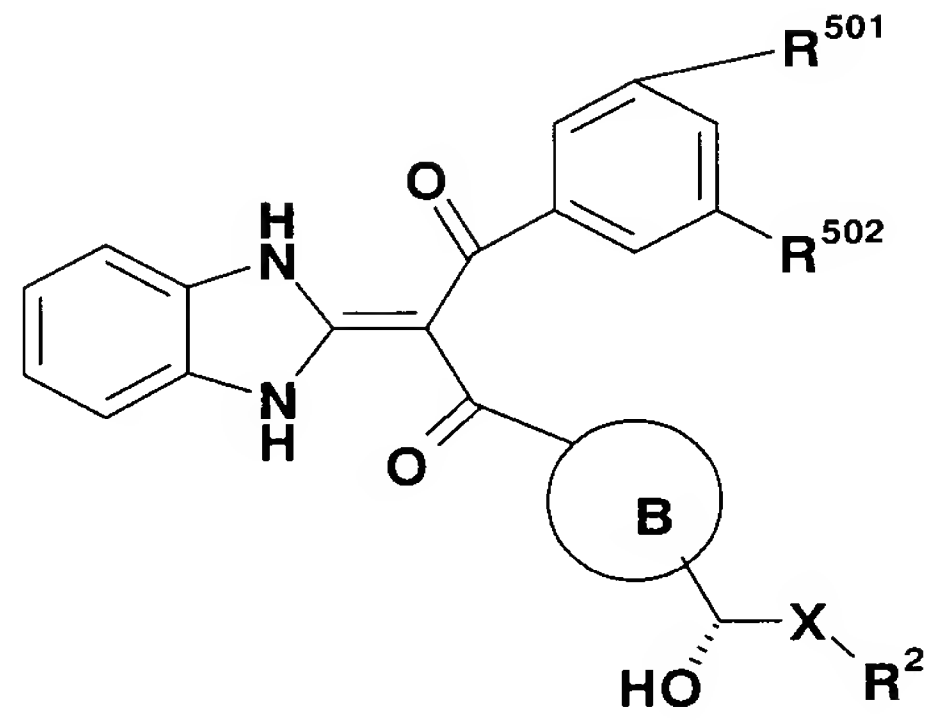
#### 実施例 9—1

1—〔〔3—〔2—（1，3—ジヒドロ—2 H—ベンズイミダゾール—2—イリデン）—3—（3—フルオロフェニル）—3—オキソプロパノイル〕フェニル〕（ヒドロキシ）メチル〕—2—ヒドロキシプロピルアセテート 1 0 4 m g を含む T H F 溶液 1 0 m l，メタノール溶液 2 m l 中に，1．0 M の水酸化ナトリウム 0．6 2 m l を加え，3 0 分間攪拌した。適量の飽和塩化アンモニウム水溶液および精製水を注ぎ酢酸エチルで抽出し無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。濃縮後，生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し，ヘキサン—酢酸エチル（1：1～1：3）溶出部より，2—（1，3—ジヒドロ—2 H—ベンズイミダゾール—2—イリデン）—1—（3—フルオロフェニル）—3—〔3—（1，2，3—トリヒドロキシブチル）フェニル〕プロパン—1，3—ジオン（実施例 9—1）3 5 m g（37%）を得た。

同様にして、表 2 4 に示される化合物及び実施例 9—5、9—6 を製造した。

実施例 9—5 2—（1，3—ジヒドロ—2 H—ベンズイミダゾール—2—イリデン）—1—（3—フルオロフェニル）—3—〔3—（ヒドロキシメチル）フェニル〕プロパン—

1, 3-ジオン F A : 3 8 9  
 実施例 9-6 1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]プロパン-1, 3-ジオン F A : 4 0 7  
 【 0 0 7 5 】  
 【表 2 4】



Ex No.	R <sup>501</sup>	R <sup>502</sup>	B 環	R <sup>2</sup>	X	DATA
9-1	F	H	pheny-1,3-diyl	—OH	—CH(OH)CH(Me)—	ES+:463
9-2	F	F	pheny-1,3-diyl	H	結合	FA: 407
9-3	F	F	Thiop-2,5-diyl	—OH	—CH <sub>2</sub> —	FA: 443
9-4	F	F	pheny-1,3-diyl	—OH	—CH(COOH)—	FA: 481

【 0 0 7 6 】  
 実施例 1 0  
 2-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-1-{3-[2-(1, 2-ジヒドロキシエチル)-1, 3-ジオキソラン-4-イル]フェニル}-3-(3-フルオロフェニル)プロパン-1, 3-ジオン 0. 2 5 g を含む T H F-メタノール水溶液 (1 : 1 : 1) 3 m l 中に、氷冷下にて過ヨウ素酸ナトリウム 0. 5 4 g を添加し、約 3 0 分間室温攪拌した。反応液に適量の飽和食塩水を注ぎ、酢酸エチルで抽出し無水硫酸マグネシウムにて乾燥および濃縮後、黄色発泡体のホルミル中間体を得た。これを塩化メチレン 5 m l 中に溶解させ、モルホリン 6 0 μ l、酢酸 0. 3 m l を順次添加後、氷冷下にてトリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム 0. 2 2 g を添加し、約 3 0 分間室温攪拌した。溶媒留去後、残渣に適量の重曹水を注ぎ、酢酸エチルで数回抽出し無水硫酸マグネシウムにて乾燥および濃縮させた。生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、酢酸エチル溶出部より黄色発泡体の 2-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-1-(3-フルオロフェニル)-3-{3-[2-(モルホリン-4-イルメチル)-1, 3-ジオキソラン-4-イル]フェニル}プロパン-1, 3-ジオン 0. 1 6 g (6 0 %) を得た。F A : 5 3 0

実施例 1 1  
 2-ブロモピリジン 0. 3 3 m L を T H F 3 m L に溶解し、-7 8℃に冷却した後、n-ブチルリチウム 2. 2 m L を加え、同温度で 3 0 分攪拌した。この溶液を 3-[2-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-(3-フルオロフェニル)-3-オキソプロパノイル]ベンズアルデヒドを T H F 1 0 m L に溶解した溶液に-7 8℃で注いだ。ゆっくり室温まで昇温し、飽和塩化アンモニウム水溶液 5 0 m L を加えた。酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムにて乾燥後濃縮することで生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=1 0 0 : 0 から 9 0 :

10)で精製した。得られた赤褐色固体を4N-HCl/EtOAc(0.2mL)で造塩することにより、2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-1-(3-フルオロフェニル)-3-{3-[ヒドロキシ(ピリジン-2-イル)メチル]フェニル}プロパン-1,3-ジオン塩酸塩(実施例11-1)151mg(42%)を得た。FA:466

同様にして2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-1-(3-フルオロフェニル)-3-{3-[ヒドロキシ(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル]フェニル}プロパン-1,3-ジオン塩酸塩(実施例11-2)を得た。FA:469

#### 実施例12

1-[3-(クロロメチル)フェニル]-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)プロパン-1,3-ジオン100mgを含むDMSO溶液2mL中に酢酸カリウム35mgを添加後、室温下にて約2日間攪拌した。反応液に適量の飽和塩化アンモニウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで数回抽出し無水硫酸マグネシウムにて乾燥および濃縮後、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン(1:2)溶出部より黄色油状物90mgを得た。これを低温下にて少量の酢酸エチル-ヘキサン(1:3)から結晶化させることにより、黄色結晶の3-[3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-オキソプロパノイル]ベンジルアセテート68mg(64%)を得た。FA:449

【0077】

#### 実施例13

1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-[3-(1,2-ジヒドロキシエチル)フェニル]プロパン-1,3-ジオンをキラルカラム:CHIRALCEL OD-H(商品名、ダイセル化学工業株式会社)、溶離液:ヘキサン/エタノール3:1を用いて常法によって分割した。保持時間が短い異性体として1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-{3-[(1S)-1,2-ジヒドロキシエチル]フェニル}プロパン-1,3-ジオン(実施例13-1)FA:437を得た。また、保持時間が長い異性体として1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-{3-[(1R)-1,2-ジヒドロキシエチル]フェニル}プロパン-1,3-ジオン(実施例13-2)を得た。FA:437, N1:3.27(2H, m), 4.42(1H, m), 4.71(1H, t, J=6Hz), 5.17(1H, d, J=4Hz), 6.91(3H, m), 7.14(3H, m), 7.30(3H, m), 7.74(2H, m), 13.11(2H, s), mp:189-190℃

実施例13-1  $[\alpha]_D +21.3^\circ$  (c 0.350 MeOH)

実施例13-2  $[\alpha]_D -21.2^\circ$  (c 0.367 MeOH)

#### 実施例14

1-[3-(2-アジド-1-ヒドロキシエチル)フェニル]-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)プロパン-1,3-ジオン568mgと10%パラジウム-炭素120mgを酢酸エチル50mLに加え、常圧水素雰囲気下室温にて8.5時間攪拌した。セライトろ過後濃縮し、ジエチルエーテルを加えた後、水で抽出した。水層を濃縮する事で黄色固体の1-[3-(2-アミノ-1-ヒドロキシエチル)フェニル]-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)プロパン-1,3-ジオン(実施例14-1)250mg(47%)を得た。FA:436

同様にして以下の化合物を得た。

実施例 14-2 2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-1-[3-(2-エチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)フェニル]-3-(3-フルオロフェニル)プロパン-1,3-ジオン F A: 459

実施例 14-3 1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-{3-[ (1R)-1,2-ジヒドロキシエチル]-2-フルオロフェニル}-2-(5-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン) プロパン-1,3-ジオン F A: 471

【0078】

実施例 15

1-[3-(2-アミノ-1-ヒドロキシエチル)フェニル]-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)プロパン-1,3-ジオン 137 mg をピリジン 10 mL に溶解し、氷冷下無水酢酸 35 mg を加えた。室温下 2.5 時間攪拌した後、反応液に適量の炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出し無水硫酸ナトリウムにて乾燥および濃縮後、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-メタノール (30:1) 溶出部より黄色発泡体の N-(2-{3-[3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-オキソプロパノイル]フェニル}-2-ヒドロキシエチル)アセトアミド (実施例 15-1) 120 mg (80%) を得た。F A: 478

同様にして以下の化合物を得た。

実施例 15-2 2-{3-[2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-(3-フルオロフェニル)-3-オキソプロパノイル]フェニル}-2-ヒドロキシエチル エチルカーボネート F A: 491

実施例 15-3 1-{3-[2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-(3-フルオロフェニル)-3-オキソプロパノイル]フェニル}-2-ヒドロキシエチルアセテート F A: 461

実施例 15-4 2-(アセチルオキシ)-2-{3-[2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-(3-フルオロフェニル)-3-オキソプロパノイル]フェニル}エチル (ジメチルアミノ)アセテート F A: 546

【0079】

実施例 16

2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-1-[3-(1,2-ジヒドロキシエチル)フェニル]-3-(3-フルオロフェニル)プロパン-1,3-ジオン 300 mg と 1,1'-カルボニルジイミダゾール 200 mg を T o l 7 mL に溶解し、80℃で12時間攪拌した。反応液を濃縮後、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-メタノール (10:1) 溶出部より黄色固体の 2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-1-(3-フルオロフェニル)-3-[3-(2-オキソ-1,3-ジオキサラン-4-イル)フェニル]プロパン-1,3-ジオン 30 mg (9%) を得た。E S+: 445

実施例 17

前記実施例 1 の方法に準じ、1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-[3-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)フェニル]プロパン-1,3-ジオンを得た。E S+: 491

実施例 18

2-[ビス(メチルスルファニル)メチレン]-1-[3-( (4R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)-2-フルオロフェニル]-3-ピリジン-3-イル-プロパン-1,3-ジオン 0.12 g と 1,2-フェニレンジアミン 36 mg をエタノール 8 mL に溶解し3時間加熱還流した。反応液を濃縮後、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン (3:1) 溶出部より



黄色固体の 2-（1，3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン）-1-[3-（2，2-ジメチル-1，3-ジオキサン-4-イル）-2-フルオロフェニル]-3-ピリジン-3-イル-プロパン-1，3-ジオン 0.12 g（97%）を得た。F A：460  
【0080】

試験例 1. GnRH受容体拮抗作用試験  
本発明化合物の GnRH受容体拮抗作用を，特許文献 1 p 56 記載の 1. GnRH受容体拮抗作用試験方法に従い、<sup>125</sup>I-D-Trp<sup>6</sup>-LHRH のヒト GnRH受容体への結合を 50% 阻害する濃度（IC<sub>50</sub> 値）を算出することによって評価した。  
結果を表 20 に示す。

試験例 2. Ex vivo binding assay による化合物血中濃度の測定  
9 週齢の Wistar 系雄性ラット（日本エスエルシー）に、0.5% メチルセルローズ（MC）溶液に溶解または懸濁した被験化合物を 10 mg/kg の用量で経口投与した。投与 2 時間後に採血し，血清を得た。  
血清に同量のメタノールを添加することにより除蛋白し，適宜アッセイバッファーにて希釈した後試験例 1 と同様にして <sup>125</sup>I-D-Trp<sup>6</sup>-LHRH 結合阻害率を測定した。別途作成した当該被験化合物の濃度-結合阻害に係る検量線を用いて、結合阻害率から化合物の血中濃度（μM）を算出した。  
結果を表 25 に示す。

【0081】  
【表 25】

試験化合物	試験例 1 GnRH 受容体 拮抗作用(A) IC <sub>50</sub> (nM)	試験例 2 化合物血中濃度(B) 2 時間値 (μM)	(B)/(A)*  x 10 <sup>3</sup>
Ex2-3	0.082	0.71	8.7
Ex2-4	0.17	1.31	7.7
Ex2-5	0.10	0.82	8.2
Ex2-7	0.19	1.65	8.7
Ex2-12	0.15	0.92	6.1
Ex2-20	0.20	1.14	5.7
Ex2-48	0.22	2.16	9.8
Ex2-50	0.12	0.88	7.3
Ex4-1	0.093	1.36	14.6
Ex4-4	0.10	1.04	10.4
Ex4-5	0.12	3.74	31.2
Ex4-8	0.081	1.79	22.1
Ex4-15	0.076	1.44	19.0
Ex4-21	0.24	2.17	9.0
Ex4-22	0.13	2.17	16.7
Ex4-23	0.18	1.11	6.2
Ex4-25	0.14	1.39	9.9
Ex4-29	0.19	6.44	33.9
Ex4-30	0.10	1.5	15.0
Ex4-32	0.12	0.67	5.6
Ex4-33	0.12	1.59	13.3
対照化合物 1	0.95	1.49	1.6
対照化合物 2	0.97	1.29	1.3
対照化合物 3	0.19	0.04	0.21



対照化合物 1：特許文献 1 に記載の Ex 4 0

対照化合物 2：特許文献 1 に記載の Ex 2 5 1

対照化合物 3：特許文献 1 に記載の Ex 2 3 9

＊：化合物の血中濃度（B）と GnRH 受容体拮抗作用（A）の比を示す。

生体内における GnRH 受容体拮抗剤の作用の強さは、受容体阻害活性と薬物血中濃度の両者に依存し、薬物血中濃度と *in vitro* の受容体阻害活性の比の値が大きい化合物ほど、生体内においてより強い薬効を有すると推定される。

本発明化合物は、特許文献 1 に開示される化合物に比して、同等以上の GnRH 受容体拮抗作用を有し、更に血中濃度と受容体阻害活性の比である（B）／（A）の値が向上していることから、生体内でより優れた薬効発現が期待できることが確認された。

#### 【0082】

試験例 3．GnRH 誘発血中テストステロン上昇反応に対する拮抗作用試験

特許文献 1 p 5 7 の「2．GnRH 誘発血中テストステロン上昇反応に対する拮抗作用試験」に記載される方法に準拠して本発明化合物の *in vivo* における GnRH 受容体拮抗作用を評価した。被験化合物は 0.5% メチルセルロース（MC）水溶液に懸濁し、GnRH 投与の 2 または 4 時間前に 10 mg/kg の用量で経口投与した。本発明化合物は良好な拮抗作用を有する。また、実施例 2－7 のプロドラッグ体である実施例 3－1 及び 3－2 は、同量の実施例 2－7 よりも良好な作用を示した。

試験例 4．チトクローム P 4 5 0（CYP3A4）酵素阻害試験（薬物相互作用評価）

（1）阻害試験 I（阻害活性 I の算出）

96 穴プレートを用いて、基質（ミダゾラム）、試験化合物およびヒト肝ミクロゾーム（0.1 mg protein/ml）を 0.1 mM EDTA、1 mM NADPH を含む 100 mM リン酸緩衝液中で 20 分間 37℃ でインキュベーションした。その後アセトニトリル 80% 含有水溶液を加えて反応を停止した。その後サンプルを HPLC で分析し下記の式を用いて阻害活性 I を算出した。

#### 【0083】

【数 1】

$$\text{阻害活性 I (\%)} = 100 - V_{i, I} / V_{0, I} \times 100$$

$V_{i, I}$ ：阻害試験 I で既知濃度の試験化合物存在下における基質の代謝速度

$V_{0, I}$ ：阻害試験 I で試験化合物非存在下における基質の代謝速度

（2）阻害試験 II（阻害活性 II の算出）

96 穴プレートを用いて、試験化合物およびヒト肝ミクロゾーム（0.1 mg protein/ml）を 0.1 mM EDTA、1 mM NADPH を含む 100 mM リン酸緩衝液（pH=7.4）の総量 145  $\mu$ l 中で、30 分間 37℃ でインキュベーションした。その後、基質であるミダゾラムを添加して 20 分間 37℃ でインキュベーションした。インキュベーション後、アセトニトリル 80% 含有水溶液を加えて反応停止した。その後サンプルを HPLC で分析し、阻害活性 II を算出した。

#### 【0084】

【数 2】

$$\text{阻害活性 II (\%)} = 100 - V_{i, II} / V_{0, II} / (100 - \text{阻害活性 I}) \times 100 \times 100$$

$V_{i, II}$ ：阻害試験 II で既知濃度の試験化合物存在下における基質の代謝速度

$V_{0, II}$ ：阻害試験 II で試験化合物非存在下における基質の代謝速度

本試験の結果、例えば Ex 2－4、Ex 4－1、Ex 4－4、Ex 4－5、Ex 4－21、Ex 4－22、Ex 4－25、Ex 4－29 及び Ex 4－30 の化合物は、特許文献 1 に記載の Ex 4 0、Ex 2 5 1 及び Ex 2 3 9 の化合物に比し優れた作用を示した。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 GnRH受容体拮抗剤として有用な化合物を提供する。

【解決手段】

発明者等は、プロパン-1,3-ジオン誘導体について更に検討した結果、2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)を有するプロパン-1,3-ジオンにおいて、1-ヒドロキシメチルから誘導される基で置換されたベンゼン或いはチオフェン環を有する化合物が、優れたGnRH受容体拮抗作用に加えて優れた血中移行性を有することを確認し、本発明を完成した。

本発明化合物は、強力なGnRH受容体拮抗作用に加えて優れた血中移行性を有することから生体内で優れた薬効を奏することが期待でき、性ホルモン依存性疾患、例えば、前立腺癌、乳癌、子宮内膜症、子宮筋腫や前立腺肥大症などの治療に有用である。また、本発明化合物は、ヒトでの代謝安定性に優れ、薬物相互作用も少ないため、上記疾患に用いられる医薬品としてより好ましい性質を有する。

出願人履歴

0 0 0 0 0 6 6 7 7  
19900810  
新規登録

東京都中央区日本橋本町 2 丁目 3 番 1 1 号  
山之内製薬株式会社  
0 0 0 0 0 6 6 7 7  
20050401  
名称変更

東京都中央区日本橋本町 2 丁目 3 番 1 1 号  
アステラス製薬株式会社